

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis de la composición corporal por bioimpedancia  
espectroscópica en pacientes trasplantados renales.  
Factores relacionados con la sobrehidratación y el  
exceso de masa grasa e impacto clínico de los mismos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Nayara Panizo González**

DIRECTORES

**Juan Manuel López Gómez  
Manuel Praga Terente**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL POR BIOIMPEDANCIA  
ESPECTROSCÓPICA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES.  
FACTORES RELACIONADOS CON LA SOBREHIDRATACIÓN Y EL  
EXCESO DE MASA GRASA E IMPACTO CLÍNICO DE LOS MISMOS.**

**NAYARA PANIZO GONZÁLEZ**

Madrid, 2015

**ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL  
POR BIOIMPEDANCIA ESPECTROSCÓPICA EN  
PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES.  
FACTORES RELACIONADOS CON LA  
SOBREHIDRATACIÓN Y EL EXCESO DE MASA  
GRASA E IMPACTO CLÍNICO DE LOS MISMOS.**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

**Nayara Panizo González**

Bajo la dirección de los doctores:

**Dr. Juan Manuel López-Gómez**

**Dr. Manuel Praga Terente**

**Madrid, 2015**



### Informe del Director de la Tesis Doctoral *Juan Manuel López Gómez*

La memoria presentada por la Doctoranda Nayara Panizo para optar al Grado de Doctor constituye un trabajo exhaustivo sobre un tema de gran originalidad y actualidad en el terreno del trasplante renal. Los objetivos principal y secundarios quedan bien definidos y el desarrollo del trabajo da respuesta adecuada a los mismos.

La metodología empleada para el análisis de la composición corporal es adecuada, el tiempo de seguimiento es suficiente para evaluar el efecto del trasplante en la composición corporal de los pacientes y el análisis estadístico es también adecuado para el diseño del estudio. El tamaño muestral es suficiente, los resultados obtenidos en el estudio son más que satisfactorios, confirman la hipótesis de trabajo y aportan nueva información sobre los factores que pueden influir en los cambios de la composición corporal en el trasplante y de los eventos relacionados con ella. En suma, se trata de un estudio riguroso que trata de evaluar una patología muy escasamente estudiada en el trasplante renal. En la discusión, se analizan todos los aspectos relevantes del estudio y las conclusiones están claras, son concisas y se ajustan a los objetivos del estudio.

**Madrid, a 7 de octubre de 2015**

Fdo.:



Informe del Director de la Tesis Doctoral *Manuel Praga Terente*

El estudio “ANÁLISIS DE LA COMPOSICION CORPORAL POR BIOIMPEDANCIA ESPECTROSCÓPICA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES. FACTORES RELACIONADOS CON LA SOBREHIDRATACIÓN Y EL EXCESO DE MASA GRASA E IMPACTO CLÍNICO DE LAS MISMAS” realizado por Nayara Panizo González bajo mi dirección ha reunido datos clínicos de gran solidez y rigor metodológico, obteniendo resultados sumamente interesantes y novedosos, que tienen sin duda una notable trascendencia clínica para la comprensión de aspectos muy poco conocidos del trasplante renal. Por todo ello, este estudio puede ser presentado para su defensa como Tesis Doctoral

Madrid, a 7 de Octubre de 2015

Fdo.:



# **INDICE DETALLADO**

INDICE DETALLADO .....	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	12
ÍNDICE DE FIGURAS .....	15
ABREVIATURAS .....	18
AGRADECIMIENTOS.....	21
RESUMEN .....	24
SUMMARY .....	30
Capítulo 1. ....	36
INTRODUCCIÓN.....	36
1.1.  DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ERC. EL TRASPLANTE RENAL COMO MODALIDAD DE TRS. ....	37
1.2  HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA Y EN EL MUNDO .....	43
1.3  RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ENFERMO RENAL.....	45
1.3.1 Alteraciones del balance hidrosalino en el enfermo renal.....	45
1.3.1.1  Fisiología de la regulación renal del balance hidrosalino.....	45

1.3.1.2 Fisiopatología de la HTA y sobrehidratación en el paciente renal.....	48
1.3.1.3 Sobrehidratación como factor de riesgo cardiovascular en el enfermo renal. ....	51
1.3.2 Alteraciones metabólicas del enfermo renal.....	55
1.3.2.1 Definición y epidemiología del SM .....	55
1.3.2.2 Particularidades del SM en el enfermo renal y en el trasplante renal.....	57
1.3.2.3 Consecuencias del SM en el trasplante renal.....	61
1.4 BIE COMO TÉCNICA DE MEDIDA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL .....	66
1.4.1 Principios biofísicos de la bioimpedancia. ....	67
1.4.2 Empleo de la BIE en el enfermo renal.....	72
Capítulo 2. ....	75
PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS .....	75
2.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....	76
2.2 HIPÓTESIS DEL TRABAJO .....	77
2.3 OBJETIVOS DEL TRABAJO .....	80
Capítulo 3. ....	82
MATERIAL Y MÉTODOS .....	82



3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	83
3.2 VARIABLES Y TEMPORALIDAD. ....	84
3.3 INSTRUMENTOS. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS .....	91
Capítulo 4. ....	93
RESULTADOS .....	93
4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.....	94
4.1.1 Características basales de la población estudiada.....	94
4.1.2 Factores de riesgo cardiovascular de la población estudiada. ....	97
4.1.3 Composición corporal de la población estudiada. ....	100
4.1.4 Datos ecocardiográficos de la población estudiada. ....	102
4.1.5 Datos analíticos de la población estudiada. ....	106
4.2 RESULTADOS POR HIPÓTESIS DE ESTUDIO .....	107
4.2.1 Interrelaciones entre composición corporal estimada por BIE y riesgo cardiovascular.....	107
4.2.1.1 Factores modificadores de la masa grasa en nuestra muestra. ....	107
4.2.1.2 Impacto de la masa grasa sobre los factores de riesgo cardiovascular. ....	115
4.2.1.3 Factores que influyen en el estado de hidratación de nuestra muestra. ....	117
4.2.1.4 Impacto de la sobrehidratación en la situación cardiovascular .....	118

4.2.2 Análisis de los eventos en el seguimiento longitudinal. Impacto de la composición corporal. ....	129
4.2.2.1 Eventos cardiovasculares.....	129
4.2.2.2 Pérdida del injerto.....	139
4.2.2.3 Mortalidad .....	144
Capítulo 5. ....	148
DISCUSIÓN.....	148
5.1 RELEVANCIA DEL TRABAJO.....	149
5.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN. ....	150
5.2.1 Características generales de la población estudiada: Edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal.....	150
5.2.2 Factores de riesgo cardiovascular de la población estudiada .....	152
5.2.3 Composición corporal de la población estudiada.....	155
5.2.4 Datos ecocardiográficos de la población estudiada.....	157
5.2.5 Datos analíticos de la población estudiada.....	159
5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS POR HIPÓTESIS DE ESTUDIO .....	160
5.3.1 Factores asociados y consecuencias del exceso de masa grasa.....	160
5.3.2 Factores asociados y consecuencias del exceso de hidratación.....	164

5.3.3 Análisis de eventos .....	167
5.3.3.1 Eventos cardiovasculares.....	167
5.3.3.2 Pérdida del injerto.....	171
5.3.3.3 Mortalidad .....	174
Capítulo 6. ....	177
CONCLUSIONES.....	177
BIBLIOGRAFÍA .....	181



# **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1 Alteraciones metabólicas en la población estudiada .....	99
Tabla 2 Parámetros antropométricos clásicos en la población estudiada.....	100
Tabla 3 Parámetros de composición corporal e hidratación medidos por BIE en la población de estudio .....	101
Tabla 4 Porcentaje de individuos sobrehidratados según el criterio empleado.....	102
Tabla 5 Porcentaje de individuos con HVI en la población estudiada .....	103
Tabla 6 Tipo de HVI en función del grosor parietal relativo .....	103
Tabla 7 Función sistólica ventricular izquierda en la población estudiada .....	104
Tabla 8 Fracción de eyección VI ajustada por altura .....	104
Tabla 9 Dilatación de VI medida por ecocardiografía en la población estudiada.....	105
Tabla 10 Dilatación de aurícula izquierda medida por ecocardiografía en la población estudiada .....	105
Tabla 11 Datos analíticos de la población estudiada.....	106
Tabla 12 Correlación entre la dosis de esteroides y los parámetros antropométricos y de composición corporal medida por BIE.....	110
Tabla 13 Diferencias de masa grasa y masa magra en función del tratamiento inmunosupresor. ....	112

Tabla 14 Comparación de medias de masa magra en función del grado de actividad física. ....	113
Tabla 15 Prueba sólida de igualdad de medias para la comparación de la masa grasa entre los distintos grupos de actividad física. ....	114
Tabla 16 Comparaciones múltiples de Games-Howell, cantidad de masa grasa en función del grado de actividad física subjetiva .....	114
Tabla 17 Correlaciones entre valores de estimación de grasa por BIE y factores de riesgo cardiovascular. ....	116
Tabla 18 Diferencias entre variables cualitativas entre individuos con y sin ECV (Chi Cuadrado/Test exacto de Fisher).....	131
Tabla 19 Diferencias entre variables cuantitativas entre individuos con y sin ECV (T-Student / U-Mann Whitney) .....	133
Tabla 20 Análisis univariante por regresión de Cox para eventos CV.....	134
Tabla 21 Análisis multivariante por Regresión de Cox ajustado para edad, sexo, FG y ECV previos. ....	136
Tabla 22 Diferencias en variables cualitativas en pacientes con y sin pérdida del injerto (Chi cuadrado/Test exacto de Fisher). ....	139
Tabla 23 Diferencias entre variables cuantitativas en pacientes con y sin pérdida del injerto. ( U-Mann Whitney).....	140
Tabla 24 Análisis univariante por regresión de Cox para pérdida del injerto. ....	141

Tabla 25 Análisis multivariante por regresión de Cox para pérdida del injerto. Ajustado por edad, FG, TAS y tiempo trasplantado. ....	142
Tabla 26 Diferencias entre los pacientes que fallecen y los que no. (T-Student/U-Mann Whitney) .....	145
Tabla 27 Análisis univariante por regresión de Cox para exitus. ....	146
Tabla 28 Análisis multivariante por regresión de Cox ajustado para edad y ECV. ....	147

# **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1 Evolución de la etiología de la ERC en España.....	38
Figura 2 Incidencia en programa de TRS en Europa.....	39
Figura 3 Modalidades de TRS en España y en Europa .....	39
Figura 4 Evolución del número de trasplantes en España .....	40
Figura 5 Prevalencia por modalidades de TRS en las distintas comunidades del territorio nacional.....	41
Figura 6 Evolución del número de trasplantes de vivo realizados en España.....	42
Figura 7 Evolución del número de trasplantes de vivo realizados en España.....	42
Figura 8 Distribución por compartimentos del ACT.[15] .....	46
Figura 9 Dispositivo de bioimpedancia BCM .....	67
Figura 10 Representación gráfica del ángulo de fase .....	69
Figura 11 Modelo de Cole y Cole en bioimpedancia multifrecuencia .....	71
Figura 12 Distribución de la población estudiada por edad y sexo .....	94
Figura 13 Etiología de la insuficiencia renal en la población estudiada. ....	95
Figura 14 Número de trasplantes previos en la población estudiada. ....	96
Figura 15 Clasificación de los pacientes según la función del injerto renal.....	97



Figura 16 Número de fármacos antihipertensivos que recibe la población en el momento del estudio.....	98
Figura 17 Resultados encuesta subjetiva de actividad físic.....	99
Figura 18 Correlación entre ITG por BIE e IMC (Pearson).....	108
Figura 19 Correlación entre ITG medido por BIE e IC (Pearson) .....	109
Figura 20 Comparación de medias de parámetros de hidratación medidos por BIE en función de la presencia de disfunción del injerto renal (T-Student).....	117
Figura 21 Comparación entre la historia de eventos cardiovasculares previos entre sobrehidratados y no sobrehidratados (Chi cuadrado). .....	118
Figura 22 Correlación entre ACT y AEC con las cifras de TAS. (Spearman).....	119
Figura 23 Correlación entre AIC y sobrehidratación absoluta con las cifras de TAS. (Spearman).....	120
Figura 24 Correlación entre AIC y AEC con la TAD (Spearman). .....	121
Figura 25 Correlación entre sobrehidratación absoluta y TAD. (Spearman). .....	122
Figura 26 Comparación del número de antihipertensivos que reciben los pacientes sobrehidratados y no sobrehidratados (Chi cuadrado). .....	123
Figura 27 Correlación entre ACT por BIE y masa VI por ecocardiograma. (Spearman). .....	125

Figura 28 Correlación AEC y MVI ajustada por altura y medida por ecocardiograma (Spearman).....	126
Figura 29 Correlación AIC medida por BIE y masa VI ajustada por altura y medida por ecocardiograma.....	127
Figura 30 Comparación entre porcentaje de pacientes con y sin hipertrofia ó remodelado VI entre los sobrehidratados y no sobrehidratados (Chi cuadrado).....	128
Figura 31 Tipos de eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo de la población de estudio. ....	130
Figura 32 Área bajo la curva de sobrehidratación absoluta (OH) para eventos cardiovasculares.....	137
Figura 33 Análisis de supervivencia libre de eventos cardiovasculares en función de la presencia de sobrehidratación absoluta (OH) por encima o por debajo del punto de corte según ABC (Kaplan-Meier).....	138
Figura 34 Causas de la muerte en pacientes fallecidos durante el seguimiento.....	144

## **ABREVIATURAS**

<b>ACT</b>	Agua corporal total
<b>AEC</b>	Agua extracelular
<b>AIC</b>	Agua intracelular
<b>ARA II</b>	Antagonistas del receptor de angiotensina II
<b>BIE</b>	Bioimpedancia espectroscópica
<b>DEXA</b>	Dual energy X-ray absorptiometry
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DP</b>	Diálisis peritoneal
<b>ECV</b>	Eventos cardiovasculares
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica
<b>ERCA</b>	Enfermedad renal crónica avanzada
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>HD</b>	Hemodiálisis
<b>HOMA</b>	Homeostasis Model Assessment

<b>HDL</b>	High density lipoproteins
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HVI</b>	Hipertrofia ventrículo izquierdo
<b>IC</b>	Índice de conicidad
<b>IECA</b>	Inhibidores del enzima convertidora de angiotensina
<b>IMC</b>	Indice de masa corporal
<b>ITG</b>	Indice de tejido graso
<b>ITM</b>	Indice de tejido magro
<b>NADPH</b>	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa
<b>ND</b>	Nefropatía diabética
<b>OH</b>	Sobrehidratación absoluta
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>MG</b>	Masa grasa
<b>MM</b>	Masa magra
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>RR</b>	Riesgo relativo

<b>SM</b>	Síndrome metabólico
<b>SRAA</b>	Sistema renina angiotensina aldosterona
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>TRS</b>	Tratamiento renal sustitutivo
<b>VLDL</b>	Very low density lipoproteins.
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular.

## **AGRADECIMIENTOS**

El proyecto de tesis doctoral es uno de los sueños casi inalcanzables que han acompañado mi etapa formativa, gracias a la inquietud investigadora que sembraron en mi numerosos profesionales que me han acompañado tanto en la etapa escolar y universitaria como en la formación especializada. Por eso en primer lugar mi agradecimiento a todos ellos.

Sin embargo, no habría sido posible ni siquiera acercarme al cumplimiento de ese sueño sin la enseñanza en el esfuerzo y el afán de superación que me han inculcado mis padres a los que debo absolutamente todo en mi vida. Gracias a Emilio y Maricarmen por acompañarme todos estos años, sufrirme, cuidarme, y regalarme cada día sus sabios consejos. Gracias también a todos los demás miembros de mi familia, y amigos, por regalarme muchos de los buenos momentos que han amenizado esta etapa, y muy en especial a Irene, Elisa, Asun, Jose, Marimar, Maria y Vanesa, por estar siempre tan cerca . A todos vosotros, gracias por entender la importancia para mí de este proyecto y la necesidad de ese tiempo robado al nuestro. Gracias a los que ya no están. Vuestra fuerza me acompaña y nunca os olvido.

Gracias a Javier, mi compañero de vida, la luz que me acompaña, quien me ha enseñado que nada es imposible y ha endulzado todos y cada uno de los momentos de este camino, apoyándome siempre y eliminando para mí cualquier obstáculo ó inconveniente.

Gracias al Servicio de Nefrología de los Hospitales Gregorio Marañón, Mancha-Centro y Doce de Octubre, y a B-Braun Avitum Nefrovall S.L, por regalarme la oportunidad y el privilegio de estar entre los suyos. A todos mis compañeros de trabajo en todos estos lugares, por todo lo que me habéis enseñado, y por haberme acompañado en los momentos más importantes de esta etapa. Mi agradecimiento especial a David, mi compañero de fatigas, especial, insustituible. A Marian Goicoechea, por su clarividencia y disponibilidad. A Manucho Rengel, por consolar mis primeras “lágrimas nefrológicas” y por su inestimable ayuda con esta tesis.

Y por supuesto gracias a Juan Manuel por la idea original del proyecto y su apoyo y ayuda a lo largo de la realización del mismo. Gracias también a Manolo Praga por creer en mí, y brindarme ésta y muchas otras oportunidades de desarrollo personal y profesional.

Gracias a todos y cada uno de mis pacientes por todo lo que me enseñan a diario, no sólo de Medicina, por su cariño y su confianza.

Nayara Panizo.

A mis padres

A Javier Reque

A mi familia

Al Servicio de Nefrología del Hospital Gregorio Marañón.



## **RESUMEN**

**TÍTULO:** ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL POR BIOIMPEDANCIA ESPECTROSCÓPICA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES. FACTORES RELACIONADOS CON LA SOBREHIDRATACIÓN Y EL EXCESO DE MASA GRASA E IMPACTO CLÍNICO DE LOS MISMOS.

## **INTRODUCCIÓN**

Los pacientes trasplantados renales tienen un riesgo cardiovascular superior al de la población general. El exceso de masa grasa y en relación con ella la presencia de trastornos del metabolismo de glucosa y lípidos, así como la sobrehidratación, conducente a la sobrecarga cardíaca, son más prevalentes en los pacientes trasplantados renales que en la población general y pueden influir en su riesgo incrementado de morbimortalidad cardiovascular. Debido a esto, es de suma importancia la precoz detección de estas alteraciones para poder actuar sobre ellas y disminuir los eventos cardiovasculares. Para ello, se dispone en el momento actual de medidas indirectas de aterogenicidad como la determinación de glucemia y lípidos en plasma, el índice de masa corporal (IMC), y la exploración física en busca de edemas. Estas medidas tienen menor sensibilidad que las modernas técnicas como la bioimpedancia espectroscópica (BIE) para la detección precoz de alteraciones en la cantidad de grasa y/o agua corporal.

Entre los distintos procedimientos para estudiar la composición corporal, la BIE ocupa un lugar destacado por su sencillez, bajo coste, inmediatez, capacidad de repetición e inocuidad para el sujeto que es sometido a examen. Sin embargo, así como en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con o sin necesidad de tratamiento sustitutivo renal (TRS), son numerosos los trabajos que confirman la influencia de la sobrehidratación y el exceso de masa grasa sobre el riesgo cardiovascular, son escasas las publicaciones al respecto en pacientes trasplantados renales.

El conocimiento de la influencia de la composición corporal por métodos más exactos que las medidas antropométricas habitualmente utilizadas, puede determinar decisiones terapéuticas tales como minimización o retirada precoz de tratamiento esteroideo, optimización de tratamiento diurético y modificaciones en los consejos higiénico-dietéticos, que consigan disminuir la morbilidad cardiovascular de los pacientes trasplantados renales sin comprometer el pronóstico funcional del injerto

#### **OBJETIVO PRINCIPAL**

El presente estudio pretende definir la composición corporal (masa grasa, masa magra, agua corporal total y sobrehidratación), estudiada por BIE, en la más amplia cohorte de trasplantados renales estudiada por este método hasta la fecha.

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Nos proponemos analizar por un lado los factores asociados al exceso de masa grasa y la sobrehidratación, y por otro lado la influencia de estos últimos sobre el resto de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo alteraciones metabólicas y cardíacas, así

como en la aparición de eventos cardiovasculares (ECV), mortalidad y reinicio de programa de diálisis en el seguimiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo observacional, longitudinal prospectivo que incluye a 262 trasplantados renales en seguimiento en consultas de Trasplante Renal del Hospital Gregorio Marañón.

Se registraron las cifras tensionales, peso y talla, perímetro de cintura y se llevó a cabo una pequeña encuesta de actividad física subjetiva. Mediante BIE multifrecuencia, se registró la cantidad de masa grasa, masa magra, agua corporal total (ACT), agua extracelular (AEC), agua intracelular (AIC) y sobrehidratación absoluta (OH) , entendida como desviación con respecto a la normohidratación definida por estudios poblacionales y relativa, derivada del cociente OH/AEC.

Se registraron datos analíticos coincidentes en el tiempo con la realización de la BIE, y datos ecocardiográficos en los pacientes en los que se dispusiera de ellos. También se registró la medicación inmunosupresora recibida a lo largo del tiempo trasplantado.

Los pacientes fueron seguidos durante una media de  $26,8 \pm 6,3$  meses, y se recogieron los ECV, la pérdida del injerto y la mortalidad.

Para el análisis estadístico se llevó a cabo un análisis descriptivo univariado, tanto de las variables sociodemográficas como clínicas, para la descripción de estas variables en la muestra. Posteriormente se procede a un análisis bivariado mediante prueba de contraste de proporciones basada en el test Chi-cuadrado (ó test exacto de Fischer en el caso de subgrupos de menos de 30 individuos), para contrastar la hipótesis de dependencia

entre variables categóricas, o bien por medio de análisis paramétricos y/o no paramétricos según la distribución de las variables no categóricas (T de Student, ANOVA, U de Mann-Whitney o H de Kruskal-Wallis) y análisis de correlación (Pearson/Spearman ) para estimar la interrelación entre variables cuantitativas. Analizamos la supervivencia libre de eventos por medio de Kaplan Meier, y los factores que influyen en ella por análisis univariante y multivariante de regresión de Cox. Se empleó regresión logística para estudiar la influencia de unas variables sobre otras, y el área bajo la curva para estimar la calidad diagnóstica de variables cuantitativas y establecer puntos de corte predictores de eventos.

En todos los casos se exige una significación estadística del 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 262 pacientes trasplantados renales, de los cuales 57,3 % eran varones y 42,7 % mujeres, con una media de edad de  $57 \pm 15,2$  años.

Los pacientes estudiados tenían una cantidad de masa grasa significativamente superior a la de la población general, guardando esta buena correlación con el IMC y el índice de conicidad (IC).

Pese a confirmarse la correlación entre masa grasa y alteraciones lipídicas y del perfil glucémico, no se encontró asociación entre la cantidad de masa grasa y los ECV ni la pérdida del injerto renal, observando sin embargo menor cantidad de masa grasa en los pacientes que fallecen en el seguimiento.

Contrariamente a lo esperado, no se observa correlación entre la dosis acumulada de esteroides y la cantidad de masa grasa de los individuos, siendo esta menor en los que habían recibido tratamiento con azatioprina ó everolimus.

Al estudiar el estado de hidratación mediante BIE se confirma que los pacientes con ECV previos ó con disfunción del injerto presentan mayor sobrehidratación que los que tienen normofunción del mismo, sin encontrarse asociación entre la medicación inmunosupresora y el estado de hidratación.

En nuestros pacientes el exceso de agua corporal está asociado con mayores cifras de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) y guarda una correlación débil pero estadísticamente significativa con la masa ventricular izquierda en términos absolutos, aunque no se asocia con diagnóstico ecocardiográfico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) a criterio subjetivo del ecocardiografista, ni tampoco con el resto de parámetros de alteración cardiaca estructural ni funcional.

Finalmente observamos que la sobrehidratación estimada por distintos parámetros ofrecidos por el dispositivo de BIE, constituye un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

## CONCLUSIONES

La BIE es un método útil para el estudio de la composición corporal en pacientes trasplantados renales, en particular en lo que se refiere a parámetros de hidratación. La cantidad de masa grasa detectada por BIE no se ve influenciada por el tratamiento inmunosupresor habitual y no aporta diferencias sobre los parámetros antropométricos clásicos para la detección de riesgo cardiovascular. De hecho, en lo que respecta a mortalidad, aparece como factor protector en nuestra muestra. Sin embargo, la detección precoz de la sobrehidratación subclínica puede prevenir el riesgo cardiovascular asociado, mediante el control de otros factores de riesgo y el ajuste del tratamiento

diurético bajo control objetivo del estado de hidratación, evitando incurrir en balance negativo excesivo con conocidos efectos nocivos sobre el funcionamiento del injerto.

## **SUMMARY**

TITLE: BODY COMPOSITION ANALYSIS BY SPECTROSCOPIC BIOIMPEDANCE IN KIDNEY ALLOGRAFT RECEPTORS. FACTORS RELATED TO OVERHYDRATION AND FAT EXCESS AND THEIR GLOBAL CLINICAL IMPACT

### INTRODUCTION

Renal transplant patients have a higher overall cardiovascular risk compared to general population. Excessive fat mass associated with disorders of glucose and lipid metabolism, as well as overhydration, leading to cardiac overload, are more prevalent in renal transplant patients than in general population and may influence their increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Because of this, it is crucial the early detection of these alterations to act on them and reduce cardiovascular events. To do this, we currently use indirect measures of atherogenicity as plasma glucose and lipids, body mass index (BMI), and physical examination in search of edema. These measures are less sensitive than modern techniques such as bioimpedance spectroscopy (BIS) for early detection of changes in the amount of fat and / or body water.

Among the different methods to study body composition, BIS is one of the most interesting because of its simplicity, low cost, immediacy, reproducibility and safety for the patient. However, in contrast with patients with chronic kidney disease (CKD) with or without renal replacement therapy (RRT), on which numerous studies confirm the

influence of overhydration and excessive body fat on cardiovascular risk, few relevant publications on this associations are available in kidney transplantation.

The exact knowledge of the influence of body composition by more accurate instruments, can determine treatment decisions such as minimization or early withdrawal of steroid therapy, optimized diuretic therapy and changes in hygiene and dietary advice, to achieve lower cardiovascular morbidity and mortality in renal transplant patients without compromising the graft function.

## MAIN OBJECTIVE

This study aims to define the body composition (fat mass, lean mass, total body water and overhydration), studied by BIS in the largest cohort of renal transplant patients studied by this method to date.

## SECONDARY OBJECTIVES

We analyze on one hand the factors associated with excess body fat and hydration, and on the other hand the influence of the latter on other cardiovascular risk factors, including metabolic and cardiac abnormalities, as well as the occurrence of cardiovascular events, mortality and allograft failure along the follow-up period.

## MATERIAL AND METHODS

This is a prospective, observational, longitudinal study that included 262 renal transplant followed at the Kidney Transplant Unit of Hospital Gregorio Marañón.



The blood pressure, weight and height, waist circumference and a small survey of subjective physical activity were recorded. Employing BIS, the amount of fat mass, lean mass, total body water (TBW), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW) and absolute overhydration (OH) (defined as deviation from the euhydration defined by population studies), as well as relative overhydration (defined as OH/ECW ratio) were recorded.

Analytical data corresponding to the time of BIS, and echocardiographic data in patients in which they were available were recorded.

Received immunosuppressive medication was also recorded.

Patients were followed for a mean of  $26,8 \pm 6,3$  months, and cardiovascular events graft loss and mortality were collected.

Statistical analysis was performed firstly by univariate descriptive analysis. An analysis by bivariate proportions contrast test based on Chi-square test (or Exact Fisher test when required) was employed to test the hypothesis of dependence between categorical variables. Parametric and / or non-parametric analysis (T-test, ANOVA, Mann-Whitney or Kruskal-Wallis) and correlation analysis (Pearson / Spearman) were employed according to the distribution of non-categorical variables to compare the existence of differences between groups or the interaction between two non-categorical variables. The Area Under Curve (AUC) was used to determine the fiability of a diagnostic tool in predicting cardiovascular events, and to establish its cutoff. Kaplan Meier curve was employed to establish the differences in survival free of cardiovascular events among groups according to their hydration status.

In all cases statistical signification of 5% ( $p < 0.05$ ) is required.

## RESULTS

Our study included 262 renal transplant patients, of which 57.3% were male and 42.7% female, with a mean age of  $57 \pm 15.2$  years. The patients studied had a significantly higher fat mass than general population, keeping this good correlation with BMI and conicity index (CI).

Despite the confirmed correlation between fat mass and lipid and glucose profile changes, no associations between the amount of fat mass and cardiovascular events or graft loss were found. However, we found less fat mass in patients who died during the follow-up.

Contrary to expectations, no correlation was observed between the cumulative dose of steroids and the amount of fat mass, which is lower in those who had received treatment with azathioprine or steroids.

BIS confirmed that patients with previous cardiovascular events or with graft dysfunction have a higher hydration status than those with normal function, without encountering association between immunosuppressive medication and hydration status.

In our patients, body water excess is associated with higher systolic and diastolic blood pressure. A weak but statistically significant correlation was found between body water and left ventricular mass, but not with other echocardiographic data.

Finally we observed that overhydration measured by different parameters offered by BIS, is an independent risk factor for cardiovascular events and renal graft loss during follow-up.

## CONCLUSIONS

BIS is a useful method for the study of body composition in kidney transplant patients, in particular as regards to hydration parameters. The amount of fat mass detected by BIS is not influenced by the usual immunosuppressive therapy and provides no advantages over the classic antropométric parameters for the detection of cardiovascular risk. In fact, it appears as a protective factor in terms of mortality. However, overhydration is a risk factor for cardiovascular events and graft loss. Consequently, the early detection of subclinical overhydration can prevent cardiovascular risk optimizing other risk factors control as well as diuretic therapy under strict and objective control of hydration status to avoid graft function decreasing due to excessive dehydration.



# ***Capítulo 1.***

# ***INTRODUCCIÓN***

## **Capítulo 1. INTRODUCCIÓN**

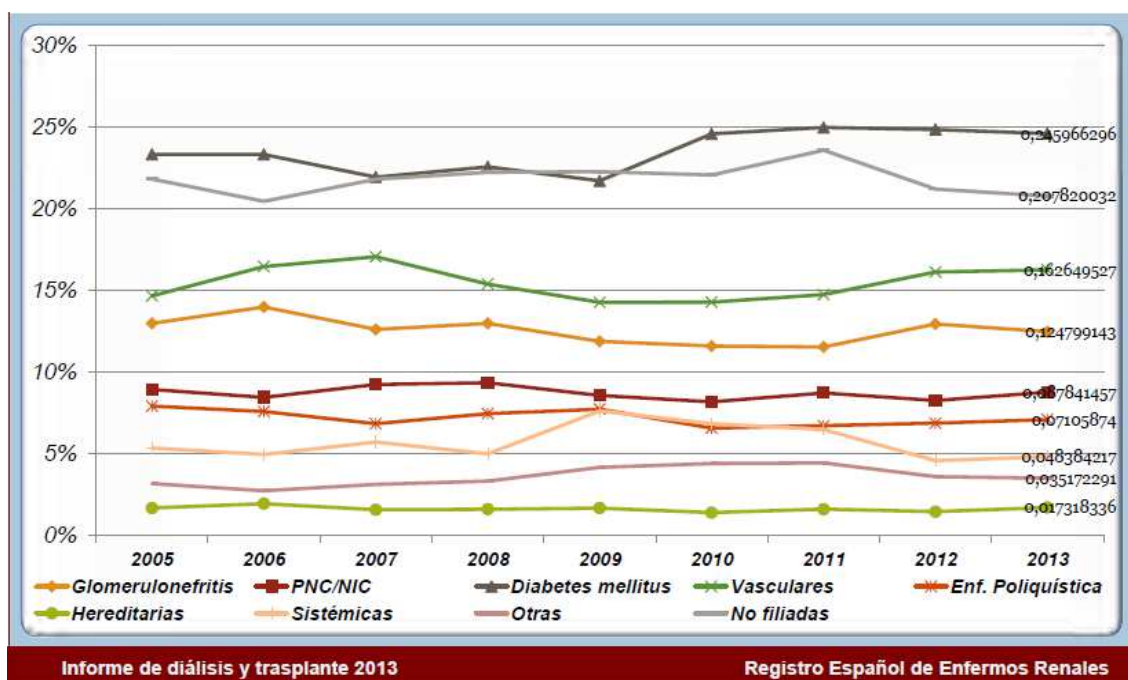
### **1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ERC. EL TRASPLANTE**

#### **RENAL COMO MODALIDAD DE TRS.**

La ERC consiste en el deterioro progresivo de la función renal de causa variada. El riñón cumple varias funciones fundamentales que se verán comprometidas en esta situación dando lugar a alteraciones incompatibles con la vida en ausencia de tratamiento sustitutivo de la función del órgano. Estas funciones son en resumen [1]:

- Depuración de tóxicos exógenos y productos catabólicos implicadas en toxicidad a todos los niveles del organismo.
- Balance hídrico y equilibrio electrolítico para mantener estable el contenido de agua, el pH y el contenido iónico en los distintos compartimentos corporales.
- Producción de eritropoyetina.
- Regulación del metabolismo mineral óseo mediante la excreción de fosfatos y la producción de la forma activa de la vitamina D, reguladora de la producción de paratohormona entre otras acciones.

Las causas más frecuentes de ERC son nefropatía diabética (ND), etiología no filiada, y nefroangioesclerosis, seguidas de glomerulopatías y enfermedades quísticas según el último registro español de enfermos renales publicado en 2014 [2] (figura 1).



**Figura 1 Evolución de la etiología de la ERC en España**

La ERC es un problema emergente en todo el mundo que experimenta un crecimiento paralelo al envejecimiento de la población y el aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad, implicada en muchos de los casos de las dos anteriores [3,4]

En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la ERC en España), se estima que aproximadamente el 10% de la población adulta sufre de algún grado de ERC [5].

Si bien existen estrategias terapéuticas y de intervención destinadas a retrasar o impedir el avance de la insuficiencia renal hasta estadios terminales, un porcentaje no despreciable de los pacientes con ERC llegan a requerir de TRS por pérdida completa de la funcionalidad renal. Así, la incidencia en programa TRS es de 120 por millón de

población (pmp) (figura 2), de los cuales el 80% inician el programa en la modalidad de hemodiálisis (HD) , 25% en diálisis peritoneal (DP) y 5% mediante trasplante anticipado (figura 3) [6]

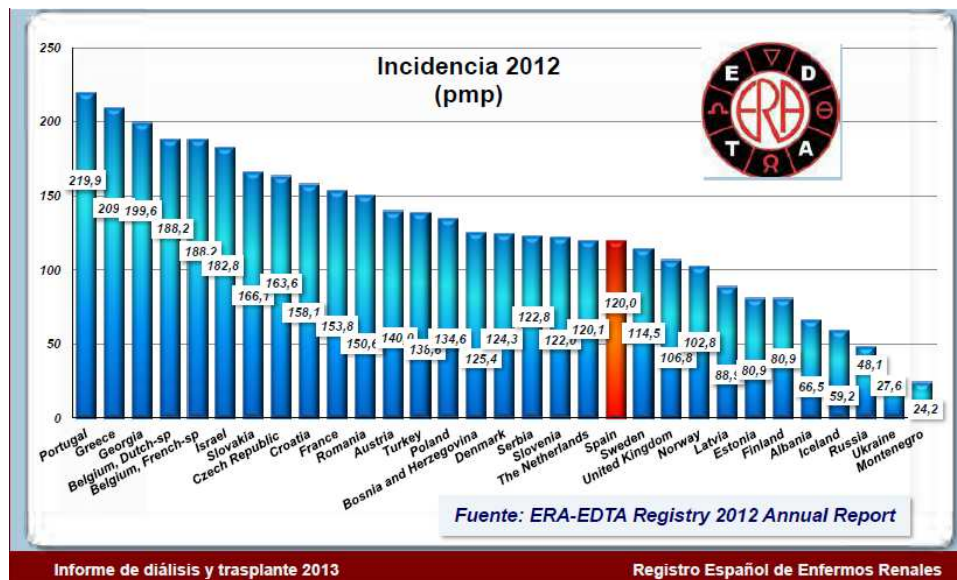


Figura 2 Incidencia en programa de TRS en Europa

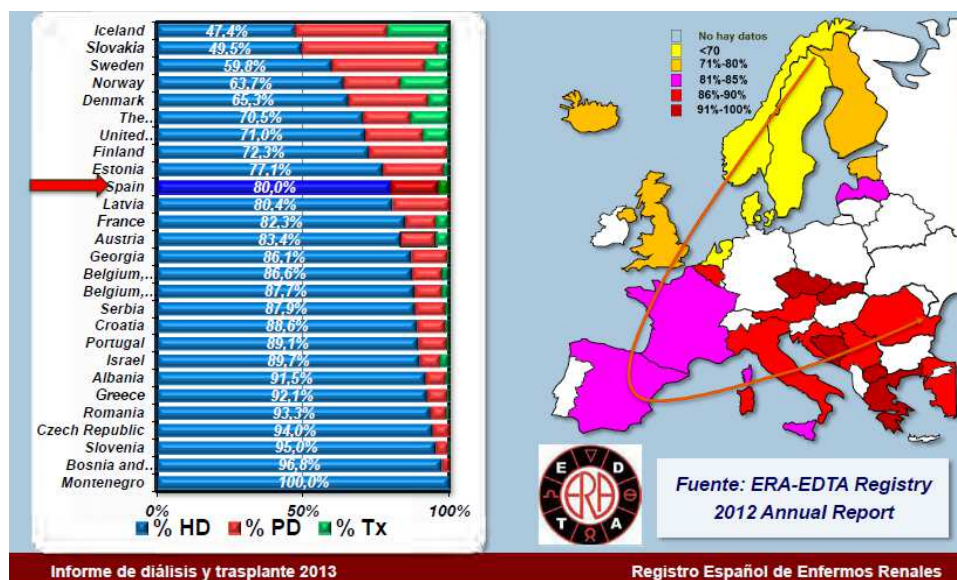
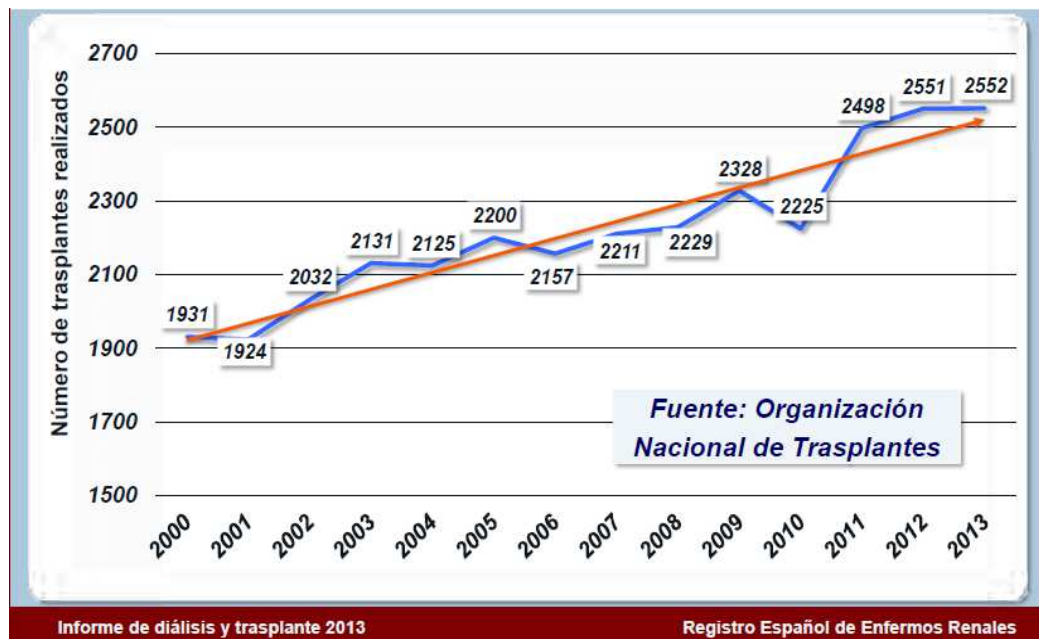


Figura 3 Modalidades de TRS en España y en Europa

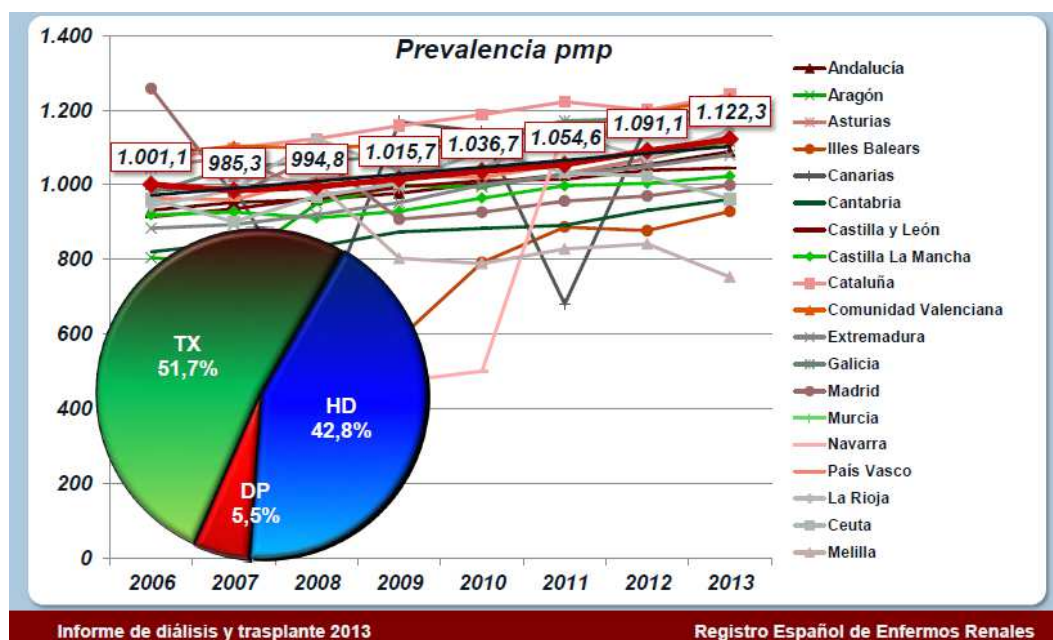


El número de trasplantes que se realizan cada año en España aumenta de manera constante, alcanzando 2552 en el último registro disponible relativo a los datos de 2013 (figura 4).



**Figura 4 Evolución del número de trasplantes en España**

En términos de prevalencia, se encuentran en modalidad de trasplante como TRS el 52,7% del total de 1122 pacientes pmp prevalentes con ERC terminal en tratamiento sustitutivo en la actualidad en nuestro país (figura 5).



**Figura 5 Prevalencia por modalidades de TRS en las distintas comunidades del territorio nacional.**

Se prevé además que esta cifra continúe aumentando, dado el incremento progresivo del número de trasplantes renales que se realizan cada año. Además de las activas políticas de fomento de la donación y en contrapartida al descenso de número de donantes fallecidos a consecuencia de accidentes de tráfico, el auge del trasplante de donante vivo (figura 6) y de donante en asistolia (figura 7), son algunas de las causas de este incremento progresivo en el número de trasplantes renales que se realizan en nuestro país.

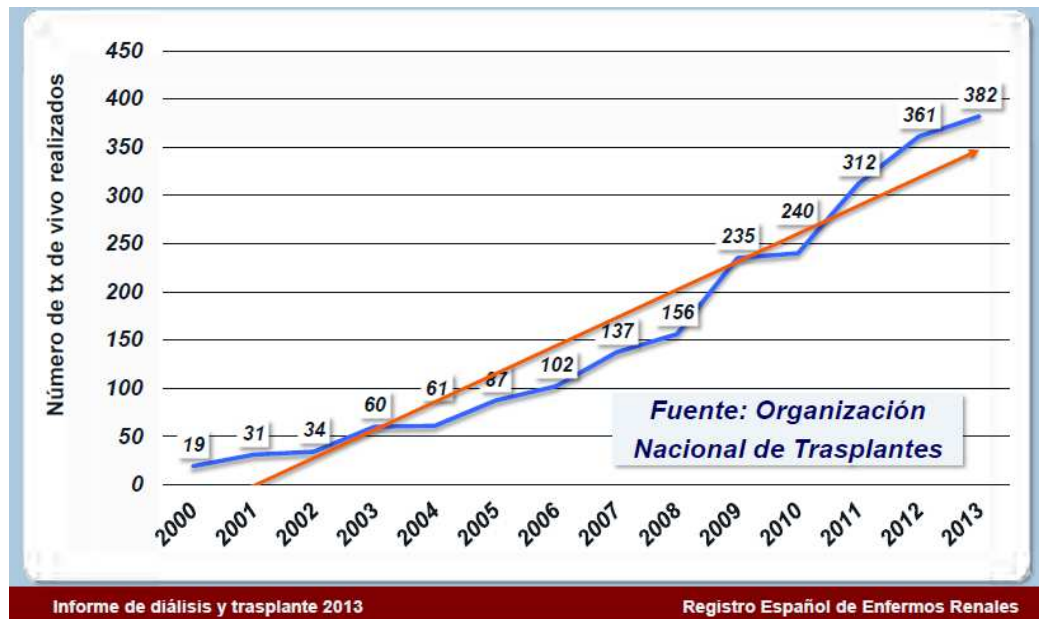


Figura 6 Evolución del número de trasplantes de vivo realizados en España

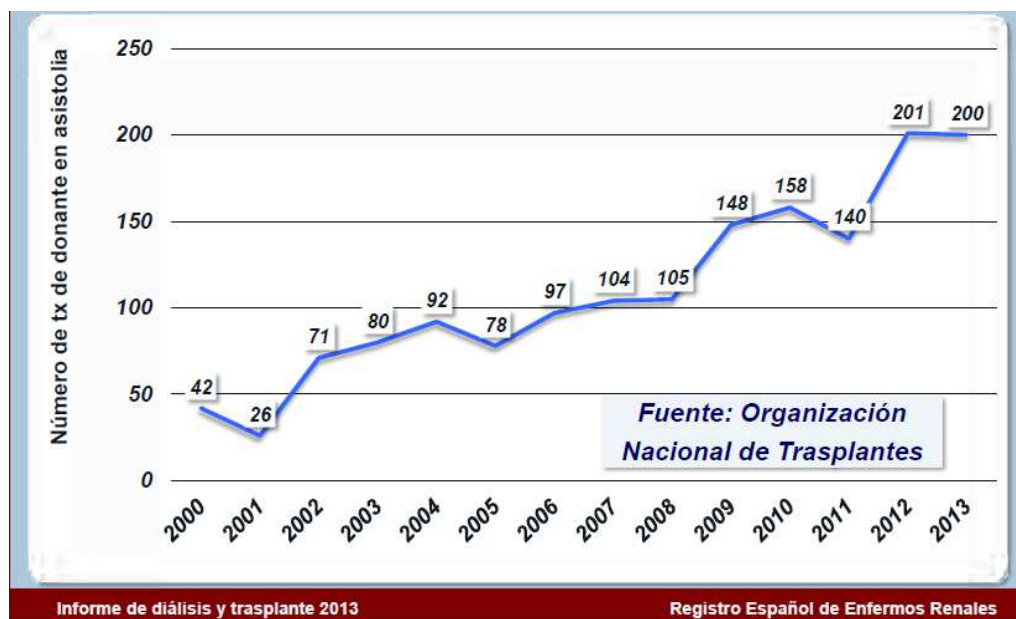


Figura 7 Evolución del número de trasplantes de vivo realizados en España

## **1.2 HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL EN ESPAÑA Y EN EL MUNDO**

La historia del trasplante en el mundo se remonta al siglo XIX con diversos experimentos sobre implantes de tejidos, siendo los cirujanos franceses Jaboulay y Carrol, los que gracias al desarrollo de una técnica de sutura vascular sientan las bases para que el trasplante de órgano sólido se convirtiera en una realidad. Posteriormente se iniciaron múltiples experimentos de autotrasplante y heterotrasplante renal en animales y de animales a humanos hasta llegar al que se considera el primer trasplante renal en humanos llevado a cabo por el cirujano ruso Voronoy en 1933, aunque sin éxito [7].

El primer trasplante entre humanos en el que el receptor sobrevivió se llevó a cabo en Boston en 1947. La receptora fue una joven en anuria por un shock séptico secundario a un aborto complicado. Tras obtenerse función inicial del injerto, este dejó de funcionar a las 48 horas, si bien la paciente recuperó su función renal propia [8].

El primer trasplante renal verdaderamente exitoso tuvo lugar en 1954 entre dos gemelos univitelinos en Boston, y fue llevado a cabo por el equipo de Moore, Meryll, Murray y Harrison [9]. El hecho de que el primer trasplante exitoso tuviera lugar entre gemelos univitelinos generó un profundo interés por el estudio de la inmunobiología y las terapias inmunosupresoras.

Fue en 1958 cuando se llevó a cabo el primer trasplante renal en el que se empleó medicación inmunosupresora. El riñón sobrevivió pero la paciente falleció a causa de complicaciones infecciosas [10].

Mientras tanto en España es en 1957 cuando se inicia la andadura de la Nefrología como especialidad hasta el momento inexistente, y el Dr. Rotellar aplica el primer TRS mediante HD en el Hospital de la Cruz Roja de Barcelona [11]. Hasta ese momento no se disponía de tratamiento alguno para evitar la muerte de los pacientes con ERC terminal. Casi simultáneamente se inician varias líneas de investigación en trasplante animal, dando lugar a las primeras publicaciones de autoría española sobre trasplante renal e inmunosupresión [12]. Es el 24 de mayo de 1960 cuando el Urólogo Dr. Martínez-Piñero, lleva a cabo en el Hospital Provincial del Madrid el primer trasplante renal en España, entre gemelos homocigotos. Presentó como complicación hematoma retroperitoneal con fallecimiento del receptor [13]. Este intento se sigue de otro trasplante sin éxito de un padre a un hijo con fallecimiento de este último a causa de un cuadro hemorrágico pero con injerto funcionante [11], así como de experimentación en animales [14], hasta que el 23 de julio de 1965 el equipo del Dr. Jose María Gil-Vernet lleva a cabo el primer trasplante renal de donante en muerte encefálica con supervivencia del paciente y del injerto realizado en España [11].

Posteriormente el trasplante renal se consolida en España y el mundo, y se producen los grandes avances del tratamiento inmunosupresor, las técnicas quirúrgicas y la lucha contra las complicaciones infecciosas y los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales.

### **1.3 RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ENFERMO RENAL**

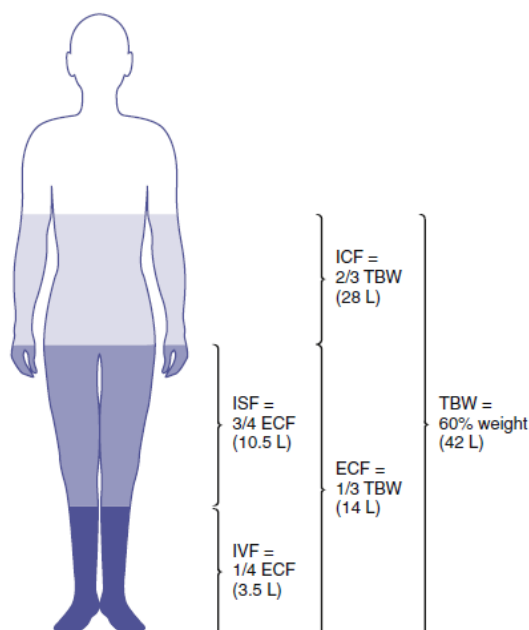
#### **1.3.1 Alteraciones del balance hidrosalino en el enfermo renal.**

##### **1.3.1.1 Fisiología de la regulación renal del balance hidrosalino.**

Aproximadamente el 60% de la masa corporal de un individuo adulto está compuesta por fluidos; un total de 42 litros (l) aproximadamente, en los que se encuentran disueltos distintos solutos, y que se distribuyen entre los compartimentos intracelular (28 l) y extracelular (14 l) [15].

A través de las membranas celulares se produce el movimiento de agua y solutos en función de la osmolaridad efectiva de los compartimentos intra y extracelular, para que ésta sea la misma en ambos.

El principal ion determinante de la osmolaridad de los fluidos corporales es el sodio, de manera que cuando se incrementa su concentración en el medio extracelular, el AIC se moverá libremente a través de las membranas hasta el espacio extracelular, compuesto por dos compartimentos, plasma (25% del espacio extracelular, correspondiente a 3.5 l) y compartimento intersticial (75% del líquido extracelular, 10.5 l) (figura 8). A su vez entre estos compartimentos existe un equilibrio gracias a la capacidad de los vasos linfáticos de retornar el líquido del intersticio al compartimento plasmático ó intravascular cuando la salida de este al intersticio es excesiva [16]. El movimiento de líquido desde el intersticio al espacio intravascular y viceversa está regido por la Ley de Starling, en la que además de las fuerzas hidrostáticas, están implicadas otras como la presión coloidosmótica, dependiente de la concentración plasmática de proteínas [17].



**Figura 8 Distribución por compartimentos del ACT.[15]**

Es crucial la constancia de volumen de líquido extracelular para la mantener la estabilidad hemodinámica del individuo, así como el correcto equilibrio entre los compartimentos intravascular e intersticial pues de ello depende el llenado ventricular izquierdo y por tanto el gasto cardiaco y la presión arterial media, así como la ausencia de edema intersticial.

El riñón es el órgano más directamente implicado en el mantenimiento de este equilibrio, por ser el responsable de la homeostasis de sodio y agua del organismo gracias a su capacidad de excretar y reabsorber sodio a través de distintos canales alojados a lo largo de la nefrona y la reabsorber agua tanto de forma pasiva en los primeros segmentos como de forma activa a través de las aquaporinas alojadas en el túbulo colector.

De forma simplificada, cuando existe una disminución del flujo intratubular, por disminución del filtrado glomerular (FG), se pone en marcha en el aparato yuxtaglomerular la producción de renina, y con ella la activación del SRAA (SRAA) que aumentará en el túbulo la reabsorción de sodio. Este es el denominado mecanismo de regulación glomerulotubular [18]. Lo mismo ocurre cuando se detecta concentración excesiva de sodio en el túbulo, se activa el SRAA que mediante la vasoconstricción de la arteriola aferente reducirá el FG. Este es el mecanismo de regulación tubuloglomerular [19]. Ambos mecanismos entrañan una complejidad mucho mayor que excede los objetivos del presente trabajo. Si es obligada una descripción somera de las acciones del SRAA por su implicación global en la retención hidrosalina, la HTA y el riesgo cardiovascular de los pacientes con ERC.

La activación del SRAA lleva en primer lugar a la producción de angiotensina II que eleva la presión arterial por efecto vasomotor incrementando las resistencias vasculares periféricas mediante la amplificación de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y el estímulo de la producción de otros factores vasoconstrictores como la endotelina 1 y el tromboxano A<sub>2</sub>, además de la inhibición de la síntesis del óxido nítrico, y la producción de especies reactivas de oxígeno. Todo ello ocasiona daño microvascular, isquemia, y daño tubulointersticial [20] [21]. Adicionalmente, la angiotensina II tiene efecto cronotrópico e inotrópico positivo, incrementando el gasto cardíaco. Por último la angiotensina II regula el volumen del líquido extracelular mediante el estímulo de la sed y la liberación de vasopresina u hormona antidiurética (ADH), que promueve la reabsorción de agua en el túbulo colector [22].



El siguiente elemento en el eje RAA, es la aldosterona, cuya producción en la corteza suprarrenal se ve estimulada por la angiotensina II cuando el SRAA se activa. La aldosterona actúa sobre los receptores mineralocorticoides de las células del túbulo distal y colector estimulando en ellos la reabsorción de sodio por sus canales específicos. Además, la aldosterona incrementa la liberación neuronal de catecolaminas aumentando el tono vasomotor, y al igual que la angiotensina II reduce la disponibilidad de óxido nítrico, inhibiendo la óxido nítrico sintetasa, y estimulando la enzima NADPH oxidasa, que produce anión superóxido acortando la vida media del óxido nítrico [22].

#### **1.3.1.2 Fisiopatología de la HTA y sobrehidratación en el paciente renal.**

A medida que progresa la ERC la capacidad de regulación renal del sodio se altera de modo incremental con la consecuente alteración del volumen extravascular y la aparición de la sobrehidratación que se ha asociado con HTA y una mortalidad cardiovascular incrementada [23]

En los pacientes con ERC, existen numerosos mecanismos que promueven la hipersecreción de aldosterona [24] y con ella la inflamación vascular, la disfunción endotelial, el daño renal progresivo con mayor sobrecarga hídrica, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y fibrosis cardíaca por mecanismos tanto dependientes como independientes de la HTA [25], [26].

La situación extrema es la de los pacientes con ERC terminal en programa de HD que sufren de fluctuaciones intermitentes en su estatus hídrico y sus concentraciones iónicas plasmáticas [27,28], que constituyen un potente estímulo del SRAA [29]. De hecho, en estos pacientes queda muy patente que la sobrecarga de líquido extracelular constituye

un estímulo para la producción de aldosterona, pues se ha observado que la extracción de dicho líquido mediante ultrafiltración en HD, atenúa el hiperaldosteronismo, incluso a pesar del estímulo del SRAA generado por el balance negativo, si bien es cierto, que simultáneamente a la ultrafiltración se produce depuración de potasio, atenuándose este potente estímulo para la secreción de aldosterona, mayor incluso que la actividad de renina plasmática [30]

Si bien los pacientes trasplantados renales presentan alteraciones vasculares preexistentes acumuladas en las etapas previas de la enfermedad, gracias al trasplante ven restaurada la funcionalidad renal y con ello normalizadas las anormalidades del balance hídroelectrolítico [31]. A ello se ha atribuido en parte los mejores índices de supervivencia de los pacientes trasplantados renales frente a la población en diálisis [32] [33] . Sin embargo esto no siempre es así, pues la capacidad del injerto de restauración de la normal distribución del sodio y el agua entre los compartimentos intra y extracelulares depende en gran medida de la funcionalidad global del injerto tanto en el postrasplante precoz como a largo plazo [34], y se ve interferida según algunos autores, por la acción de la medicación inmunosupresora, en especial los inhibidores de la calcineurina, que alteran la hemodinámica intraglomerular mediante su efecto vasoconstrictor y activador del sistema nervioso simpático (SNS) y del SRAA entre otras acciones [35], aunque nuestros resultados no lo corroboran.

Por otra parte, el exceso de aldosterona promueve el deterioro de función renal ya sea nativa o del injerto [36] . Este efecto está mediado fundamentalmente por estímulo de la fibrosis a través de diferentes mecanismos que incluyen el incremento de producción de fibronectina y TGF-Beta [37], que a su vez estimula la proliferación fibroblástica y la

síntesis de colágeno [38]. En interacción con angiotensina II, la aldosterona también incrementa la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), que promueve la acumulación de matriz extracelular conducente a la fibrosis túbulointersticial [39].

El daño renal mediado por la aldosterona también viene dado por el incremento de la actividad NADPH oxidasa con producción de especies reactivas de oxígeno, que ocasionan apoptosis de las células tubulares entre otros efectos deletéreos [40]. Además incrementa la expresión renal de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 6 (Il-6), e interleuquina 1- $\beta$  (Il 1- $\beta$ ) [36].

Además de contribuir al deterioro de la función renal, los niveles excesivos de aldosterona independientemente de su efecto sobre la retención de sodio y agua contribuyen al empeoramiento de la situación cardiovascular por mecanismos adicionales. Así por ejemplo, se ha observado en modelos animales que la aldosterona tiene efectos no epiteliales actuando sobre receptores mineralocorticoides presentes entre otras en las células musculares lisas sobre las que tiene efecto osteoinductor potenciando su elevación persistente, las calcificaciones vasculares propias de los enfermos renales. Este efecto es reversible mediante el empleo de antagonistas de los receptores mineralocorticoides como la espironolactona [41] A nivel cardiaco se ha observado que el exceso de producción de aldosterona presenta efectos nocivos tras el infarto de miocardio, de forma semejante a sus efectos sobre el tejido renal, por medio de la generación de especies reactivas de oxígeno, disfunción endotelial, proliferación celular y fibrosis [42].

De todo lo anterior se deriva el hecho de que los fármacos inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECAs), los antagonistas del receptor de aldosterona (ARA II), y los diuréticos, constituyan los pilares del tratamiento de la HTA, la insuficiencia renal y la disfunción cardíaca, en población general y aunque con particularidades, también en el paciente con insuficiencia renal en los distintos estadios, incluyendo el TRS en modalidad de trasplante renal [43].

Finalmente, cabe destacar en este punto, que las alteraciones de la composición corporal y los algunos componentes del síndrome metabólico (SM) (obesidad, alteraciones del metabolismo glucémico), junto con la inflamación propias de los pacientes trasplantados renales, constituyen un estímulo para la activación del SRAA sobre el que actuar adicionalmente para prevenir sus efectos deletéreos [44]. No hemos logrado en nuestro trabajo corroborar el impacto negativo de la obesidad, el exceso de masa grasa y el síndrome metabólico sobre la morbilidad y la supervivencia de nuestra cohorte y la supervivencia del injerto.

#### **1.3.1.3 Sobrehidratación como factor de riesgo cardiovascular en el enfermo renal.**

La prevalencia de sobrehidratación alcanza el 63% en pacientes en HD, y 85% en pacientes en DP [17]. En pacientes trasplantados renales, aunque es escasa la literatura que evalúa el estado de sobrehidratación a largo plazo, existen trabajos que señalan un 52% de los pacientes sobrehidratados a los 3 meses del trasplante [45].

Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de estos pacientes presentan edema que permita al clínico identificar esta sobrehidratación, pues el edema aparece en estadios avanzados de sobrecarga hídrica, cuando ya ha tenido lugar la expansión de al menos el

50% de volumen intersticial [16], mientras el empleo de la BIE permite detección más fidedigna de la cantidad de AEC y detectar su exceso mucho antes de que este se traduzca en la aparición de edema [17].

El incremento de AEC, detectable por bioimpedancia, induce dilatación del área luminal vascular e hipertrofia de la pared arterial a través de cambios en las fuerzas de cizallamiento, resultando en una alteración de la estructura y función vascular [46]. El incremento de rigidez arterial da lugar a un aumento de la transmisión de la presión sistémica elevada a los capilares glomerulares con lo que empeora la HTA intracapilar, que es un factor determinante en la progresión del daño renal [47]. Así, Yi-Chun Chai et al. en un estudio prospectivo con 472 pacientes, observan que la sobrecarga hídrica constituye un mediador independiente de progresión de insuficiencia renal e incrementa el riesgo de alcanzar estadios terminales con necesidad de TRS. En pacientes en HD, se ha observado que la elevación del ratio AEC/AIC se asocia fuertemente con estas alteraciones estructurales y funcionales de los grandes vasos, dando lugar a un incremento de la velocidad de la onda de pulso [48], relacionada con la morbilidad de los pacientes [49] [50]. Nuestros resultados corroboran el impacto de la sobrehidratación en las cifras de presión arterial y ECV.

Además de las alteraciones vasculares, la sobrehidratación da lugar a alteraciones cardiológicas detectables por ecocardiografía y conducentes a incremento del riesgo cardiovascular. Estas alteraciones consisten fundamentalmente en remodelado miocárdico secundario a elongación de los cardiomiocitos, tal y como se ha demostrado en modelos animales [51] y se corrobora en humanos al observar diferentes trabajos un alto porcentaje de pacientes con ERC en TRS ó no, con HVI (HVI) y disfunción

miocárdica [52], que se reducen al disminuir la sobrecarga hídrica intensificando el tratamiento dialítico o bien el tratamiento diurético [53] [54] [55]. A su vez, la disfunción diastólica (DD) y el incremento de diámetro de la aurícula izquierda (AI), como signos ecocardiográficos de sobrehidratación, contribuyen al mayor empeoramiento de la función renal, estableciéndose un círculo vicioso [56]. Los mecanismos de afectación renal en relación con las anormalidades cardiacas son multifactoriales, incluyen hipoperfusión renal, inflamación subclínica, disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada, incremento de las resistencias vasculares renales y factores sistémicos neurohormonales, farmacoterapia y anemia [57]. Nuestros resultados corroboran sólo parcialmente la asociación entre sobrehidratación y alteraciones estructurales cardiacas. Tampoco logramos encontrar asociación independiente entre sobrehidratación y pérdida del injerto, estando esta posiblemente presente pero mediada por el efecto de la hipertensión arterial sistólica.

Por último, se ha asociado la sobrehidratación con inflamación a su vez contribuyente a las alteraciones cardiovasculares y la mortalidad (por infiltrado inflamatorio y proliferación de la íntima arterial [58]), tanto en pacientes en HD [59] como en pacientes en DP[60] [61]. Se postula que el edema de pared intestinal provocado por la sobrehidratación da a lugar a traslocación bacteriana y de endotoxinas, responsable en último término de la situación inflamatoria, de manera similar a lo que ocurriría en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica [62]. No obstante, no todos los autores encuentran incremento de marcadores inflamatorios en los pacientes sobrehidratados [63] [64], por lo que no está clara la naturaleza de esta asociación entre sobrehidratación e inflamación. De hecho, dado que la sobrehidratación puede también

traducir descenso de masa magra por malnutrición, y esta puede ser consecuencia de un proceso inflamatorio crónico [65] es posible que los pacientes sobrehidratados estén peor nutridos y no necesariamente más inflamados [64].

De las mencionadas alteraciones tanto vasculares como cardíacas, secundarias a la sobrehidratación, se deriva su impacto negativo sobre la morbimortalidad cardiovascular de los enfermos renales en las distintas fases de la enfermedad.

Wizemann y colaboradores señalan que una sobrehidratación >15% (considerada severa) se asocia de forma independiente con mortalidad en pacientes en HD [28]. Paniagua y colaboradores señalan que el ratio AEC/ ACT es un predictor de mortalidad de cualquier causa y cardiovascular en pacientes en HD [66]. Resultados similares se han obtenido en pacientes en TRS en la modalidad de DP [67,68] [69] [70].

Sin embargo, pocos son los grupos que han estudiado la persistencia de sobrehidratación una vez que el paciente recibe un injerto renal, ó cual es la asociación entre la sobrehidratación y la función del injerto, así como entre la sobrehidratación y el riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes [31,71].

En 2005, Coroas et al. llevaron a cabo un análisis sobre composición corporal y distribución del AIC/AEC en el postrasplante inmediato. Demostraron en 12 pacientes que tras el trasplante y pese a la medicación inmunosupresora y sus efectos sobre la función del injerto y el perfil metabólico, se producía una normalización estable del porcentaje de AIC y una recuperación completa del anabolismo proteico normal equiparable al de los controles sanos [31]

Resultados similares se habían obtenido previamente en trasplantados prevalentes de raza asiática en un trabajo desarrollado por Hans et al. en el que se comparaban los parámetros obtenidos por BIE en 168 trasplantados renales con los de 400 individuos sanos [72].

Un estudio transversal con 45 pacientes trasplantados renales observa una potente asociación entre el ACT y el AEC y las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, así como con el número de antihipertensivos requeridos [73]. Opeltz et al [74] demuestran asociación entre niveles de presión sistólica y diastólica al año del trasplante, y supervivencia del mismo. En seguimiento de más de 29000 pacientes trasplantados renales, encuentran que el incremento de los niveles de presión arterial se asociaba con incremento paralelo de fallo del injerto. El fallo crónico del injerto también se asociaba de forma significativa con la presión arterial incluso cuando la muerte era censurada. El análisis de regresión de Cox demostraba la HTA como un factor de riesgo independiente de fallo del injerto renal. Un trabajo de revisión de la literatura comparando trasplantados renales que al año de recibir el injerto tenían PAS > 150 mm de Hg pero después disminuía, con aquellos en los que no lo hacía demostró una mejoría de la supervivencia del 15% en el seguimiento a 4 años en los primeros [75].

### **1.3.2 Alteraciones metabólicas del enfermo renal.**

#### **1.3.2.1 Definición y epidemiología del SM**

El concepto de SM fue acuñado por primera vez por Reaven [76], para aglutinar a un conjunto de factores de riesgo cardiovascular interrelacionados y de elevada



prevalencia. Las definiciones han ido variando pero en general se puede decir que consiste en una combinación de condiciones que incluyen resistencia a la insulina o hiperglucemia, dislipemia, HTA y obesidad.

En este trabajo se ha empleado para la definición de SM, la propuesta por la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) [77] , según la cual un individuo presenta SM si reúne al menos tres de los siguientes 5 criterios:

Obesidad central:

1--Perímetro de cintura  $\geq$  de 102 cm en varones,  $\geq$  88 cm en mujeres.

Alteraciones de los carbohidratos:

2--Glucemia en ayunas  $\geq$  110 mg/dl

Alteraciones lipídicas:

3--Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl

4--HDL  $\leq$  40 mg/dl en varones,  $\leq$  50 mg/dl en mujeres.

HTA:

5—Presión arterial  $\geq$  135/85 mm de Hg.

La prevalencia de obesidad y SM se incrementa universalmente tras el trasplante, debido principalmente a la ganancia de peso tras el mismo entre otros efectos de la medicación inmunosupresora, además de la resolución del efecto anorexigénico asociado a la uremia de los pacientes en diálisis [78]. En una cohorte de trasplantados

renales españoles se observó una prevalencia de SM del 23% pretrasplante que se incrementó hasta el 38% en el seguimiento a 18 meses [79]. En Dinamarca, la prevalencia estimada en un estudio observacional es aún mucho mayor, alcanzando el 63 %, siendo la diferencia posiblemente atribuible a un mayor tiempo de seguimiento (6 años) [80].

#### **1.3.2.2 Particularidades del SM en el enfermo renal y en el trasplante renal.**

##### **Exceso de grasa abdominal y riesgo CV independiente del índice de masa corporal (IMC).**

El IMC es un marcador que incluye adiposidad visceral y no visceral así como masa muscular y por tanto perfil nutricional [81]. De ahí sus asociaciones paradójicas con mortalidad y supervivencia en diversos estudios observacionales en el caso de los pacientes renales [82-87] [88].

Esto se debe a que el IMC no es capaz de discriminar el porcentaje de masa magra (MM) y masa grasa (MG), por lo que un individuo con un IMC normal puede tener un exceso nocivo de grasa [89]. De hecho, se ha visto que pacientes con normopeso pero exceso de grasa tienen un perfil metabólico similar al de pacientes con sobrepeso [90]. Esto cobra especial relevancia en pacientes trasplantados renales, en los que el tratamiento esteroideo favorece la anómala distribución de la grasa corporal favoreciendo su depósito visceral en detrimento del tejido muscular.

La determinación conjunta del IMC y la circunferencia abdominal permite diferenciar la grasa visceral o abdominal del incremento de IMC debido al incremento de masa muscular. Por tanto, el perímetro de cintura parece ser mejor marcador pronóstico que el IMC, tal y como ya se ha demostrado para el riesgo de infarto en un gran estudio de tipo casos-control con 27000 participantes de población general [91].

Hay otros estudios que determinan concomitantemente IMC y perímetro de cintura en ancianos [92] y en pacientes en diálisis [93]. Demuestran que el perímetro de cintura se asocia con incremento de mortalidad pero el IMC ajustado por perímetro de cintura y por tanto como marcador de masa muscular y grasa no visceral, se asociaba a menor mortalidad.

El primer trabajo que alcanza esta misma conclusión en trasplantados es un estudio prospectivo en 993 pacientes trasplantados renales. Los autores observan que el IMC se asocia con menor mortalidad una vez ajustado para perímetro de cintura. Por otra parte, el perímetro de cintura se asociaba con mortalidad de manera aún más fuerte tras el ajuste para IMC [94].

El incremento de mortalidad en asociación con mayor perímetro abdominal y no necesariamente con el exceso de peso corporal, podría estar en relación con los efectos metabólicos diferenciales del tejido adiposo visceral que incluye influjo de ácidos grasos citoquinas y hormonas al interior del hígado desde los adipocitos del omento con el subsiguiente incremento de la síntesis de apoproteína B y very low density lipoproteins (VLDL) e incremento de la producción de insulina. El incremento de los niveles de citoquinas también promueve la resistencia periférica a la insulina y el

incremento de lípidos promueve la proliferación de los vasa vasorum y la apoptosis por los macrófagos que infiltran la media [95]. Sin embargo los adipocitos no viscerales limitan el depósito de la grasa en los lugares en los que tiene efectos metabólicos nocivos [96] [97] .

Una manera más fidedigna de medir la grasa corporal es la bioimpedancia, que ofrece de forma simple el porcentaje de MG y MM del total de masa corporal del individuo. Un estudio trasversal en 210 adolescentes observó que el porcentaje de MG mantenía asociación con los triglicéridos, insulina e índice de resistencia a la insulina HOMA (Homeostasis Model Assessment). No obstante, observaron que la BIE infraestima el porcentaje de grasa en los individuos que lo presentaban en exceso. Esto añadido al hecho de que no discrimina qué porcentaje de dicha grasa es visceral y cual no visceral hace aconsejable combinar su uso con la medida del perímetro abdominal [90].

### **Influencia de inmunosupresión en el SM**

Además de la contribución a la elevada prevalencia de obesidad en los pacientes trasplantados renales, a su vez intensificada tanto por un estilo de vida sedentario como por una alimentación inadecuada, el tratamiento inmunosupresor contribuye teóricamente a varios de los componentes del SM, tal y como se describe a continuación, si bien nuestros resultados no corroboran estos efectos en nuestra población:

Los corticoides, además de su efecto orexigénico, inhiben la señalización de la insulina en el hígado y el músculo esquelético reduciendo el consumo de glucosa postprandial y alterando la inhibición de la producción hepática de glucosa. Además, los esteroides

promueven la producción hepática de VLDL y la lipólisis en el tejido adiposo, incrementando los niveles circulantes de triglicéridos y ácidos grasos libres [78] que a su vez incrementan la resistencia a la insulina [98]. Se ha observado también que los esteroides incrementan la presión arterial, y su retirada precoz la disminuye [99].

Los inhibidores de mTOR (mammalian Target of Rapamycin), sirolimus y everolimus, poseen efectos deletéreos sobre el perfil lipídico, incrementando el colesterol y los triglicéridos [100], este efecto se ha puesto en relación con el incremento de ApoB100, un componente clave en de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, por una reducción de su aclaramiento [101]. Por otra parte, mTOR es una parte integrante del receptor de la insulina, por lo que el empleo de estos agentes antagonistas del mismo se relaciona con insulinoresistencia [102]. Además, estos agentes inhiben la secreción de insulina por lo que bloquean el hiperinsulinismo en respuesta a la resistencia a la insulina [103]. Por todo ello se asocian fuertemente con la aparición de DM postrasplante en numerosos estudios [104] [105] [106].

Los fármacos anticalcineurínicos son ciclosporina y tacrolimus. La ciclosporina causa incrementos de colesterol total, LDL (low density lipoproteins) y triglicéridos [107]. También se ha relacionado con la aparición de HTA en pacientes trasplantados [108]. Ensayos clínicos con regímenes inmunosupresores libres de ciclosporina como agente anticalcineurínico, demuestran estos efectos nocivos de éste fármaco sobre los distintos factores de riesgo cardiovascular [109]. Tanto la ciclosporina como el tacrolimus, mayoritariamente empleado en la actualidad, son diabetogénicos por ser la secreción de insulina dependiente de la activación de un factor nuclear calcineurínico derivado de las células T activadas (NFAT) [110]. Éste efecto es más marcado en el caso de

tacrolimus, por existir en el interior de las células beta pancreáticas elevados niveles de la proteína que lo liga específicamente [111].

### **Asociación entre actividad física, SM y riesgo cardiovascular en trasplantados renales.**

La actividad física de moderada intensidad se correlaciona positivamente con la masa magra y negativamente con la masa grasa tanto en población general como en trasplantados renales, como demostró un estudio observacional en 77 pacientes cuya composición corporal se estudió por DEXA y antropometría [112]. Debido a su efecto promotor de SM, la inactividad física se asocia a su vez con un incremento de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, como se demostró tras ajustar por todas las variables confusoras, en un amplio estudio observacional prospectivo llevado a cabo con 540 pacientes trasplantados renales en los que la actividad física era evaluada por un cuestionario inicial validado [113]. Sin embargo, son escasos los ensayos de intervención con actividad física en este tipo de pacientes. Uno de ellos demostró que a pesar de mejorar la capacidad de ejercicio, la fuerza muscular y la sensación subjetiva de bienestar, no se producían tras un programa de ejercicio, cambios en la composición corporal medida por DEXA [114]. Otro ensayo clínico con 96 pacientes randomizados a programa de ejercicio o no, observó que la actividad física por sí sola no era capaz de atenuar el riesgo cardiovascular en el primer año de trasplante renal [115].

En posible relación con las limitaciones de nuestro trabajo en la recogida del grado de actividad física mediante una escala subjetiva no validada, no hemos encontrado

impacto de la misma en el riesgo cardiovascular ni hemos obtenido resultados definitivos sobre su impacto en la composición corporal.

### **1.3.2.3 Consecuencias del SM en el trasplante renal.**

En población general se ha asociado el SM con incremento de RCV [116] [117] y con la aparición de DM en individuos que no la presentaban [118] [119].

En el caso de la ERC la relación es bidireccional. Y es que cada uno de los componentes del SM ha demostrado asociación con la ERC tanto en su incidencia como en progresión y en el pronóstico de los pacientes que la padecen. Además, tanto la ERC como el SM son factores de riesgo cardiovascular, potenciándose este efecto cuando ambos están presentes. Así, estudios con coronariografía demuestran que los pacientes con ERC y SM coexistentes presentan una mayor afectación coronaria por placas de ateroma con un mayor contenido lipídico y mayor inestabilidad que los pacientes que sólo presentaban sólo una de las dos alteraciones [120].

Esta interrelación es especialmente acentuada en el caso de pacientes trasplantados renales, en los que el tratamiento inmunosupresor contribuye teóricamente a la aparición de todas y cada una de las alteraciones que se observan en el SM, estando a su vez el pronóstico renal y vital de los pacientes en gran medida condicionado por las alteraciones que se derivan de la aparición del mismo.

### **SM e insuficiencia renal.**

En un metaanálisis de 11 estudios con un total de 30146 pacientes analizados, se observaba que el SM se asociaba con desarrollo de insuficiencia renal definida por

FG <60 ml en población general [121]. Muchos de estos estudios excluían la DM que en sí misma es un factor de desarrollo de ERC. Otro estudio a destacar es el NHANES con un total de 7800 sujetos con normofunción seguidos 21 años, se observa que tenían un odds ratio (OR) de 2.6 de desarrollo de ERC si presentaban SM. [122] Hay varios estudios , como un subanálisis de la cohorte NHANES [123] , y otros [121] que muestran un incremento de la albuminuria en presencia de SM, siendo la albuminuria uno de los mediadores fundamentales de progresión de daño renal y marcador del mismo independientemente de la etiología de la insuficiencia renal.

La resistencia a la insulina parece ser el factor etiológico más importante en el daño renal asociado a síndrome metabólico. Estudios clásicos ya demostraban que la resistencia a la insulina favorece la retención de sodio [124] además de activar el SNS [125], contribuyendo a la aparición de HTA. La resistencia a la insulina además, lleva a inflamación, y estrés oxidativo [126]. El incremento de los niveles de insulina llevan al incremento del insulin –like growth factor 1 (IGF-1) causante de la fibrosis intersticial [127].

Es bien conocida la asociación entre ganancia de peso que se produce tras el trasplante y la aparición de DM y resistencia a la insulina. Resnick observó que cada kilogramo ganado anualmente durante 10 años, se asociaba con un incremento del 49% de riesgo de aparición de DM postrasplante en los 10 años siguientes [128]. Independientemente de su efecto diabetogénico, el tejido adiposo incrementa la producción de sustancias proinflamatorias como la leptina, la IL 6 y el TNF alfa [129]. La leptina lleva al incremento de la expresión intrarrenal de TGF beta dando lugar a glomeruloesclerosis [130] ya que además estimula la producción de colágeno tipo 4 [131] [132]. El TNF- $\alpha$



por su parte, lleva a la producción de especies reactivas de oxígeno que dan lugar a la disfunción del epitelio renal, la expansión mesangial y la fibrosis [133]. Los triglicéridos y los ácidos grasos en sí mismos son nefrotóxicos por incrementar la producción de citoquinas proinflamatorias [134].

Adicionalmente, hormonas como la adiponectina de efecto antiinflamatorio se ven reducidas, contribuyendo a la resistencia a la insulina [129] [135].

La obesidad además, da lugar a un incremento del volumen glomerular, hipertrofia podocitaria y expansión mesangial [136].

### **SM y supervivencia del injerto renal**

Aunque los resultados de los estudios son dispares, la mayoría de los autores aceptan que el SM, por los efectos detallados en los apartados previos, se asocia con una pérdida acelerada de FG del injerto renal a lo largo del tiempo. Así en el seguimiento a 18 meses de 230 trasplantados renales se observó una supervivencia del injerto significativamente menor en los pacientes que reunían criterios de SM [79]. No todos los componentes del SM influyen de igual manera en la supervivencia del injerto. Según un estudio prospectivo con 606 trasplantados tan sólo la TAS y la hipertrigliceridemia se asociaban de forma independiente con la disfunción del injerto renal más allá del primer año postrasplante [80]. Sin embargo era la ganancia de peso en el primer año postrasplante la que se asociaba con peor supervivencia del injerto en otro estudio prospectivo con 292 pacientes en los que contrariamente a lo descrito por otros grupos, el SM en su conjunto, no tenía influencia en la supervivencia del injerto [137]. Es también de obligada mención en este sentido, un estudio prospectivo en una cohorte de 1810

pacientes trasplantados renales en los que se observa que la ganancia de peso se asocia significativamente con pérdida del injerto y muerte [138]. También el peso en el momento del trasplante tiene influencia sobre la función del injerto. Datos del registro americano encuentran un OR de riesgo de disfunción del injerto renal en comparación con sujetos normopeso, de 1.3, 1.4 y 2.18 para pacientes con sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida respectivamente [139]. En nuestra cohorte no encontramos asociación independiente entre el SM y cada uno de sus componentes aislados, y la aparición de ECV.

### **SM y morbimortalidad cardiovascular del paciente trasplantado renal.**

Aunque el trasplante disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular si lo comparamos con los pacientes en programa de diálisis, en los pacientes trasplantados renales el riesgo anual de eventos cardiovasculares y mortalidad continúa siendo 5 veces mayor que en población general [140]. En un análisis de 2253 pacientes de la cohorte multinacional PORT (Patients Outcomes in Renal Transplantation), el SM se asociaba en el análisis multivariante con un hazard ratio (HR) de mortalidad con injerto funcionando de un 2.6 [78]. Este incremento de riesgo de mortalidad está presumiblemente asociado con el riesgo entre 2 y 3 veces mayor de presentar eventos cardiovasculares durante el seguimiento observado en trasplantados renales con SM [141] [142].

Por todo ello, y dado que la composición corporal tiene gran influencia en la aparición de SM, es crucial detectar precozmente sus alteraciones para evitar la aparición de éste

síndrome y sus distintos componentes y la morbimortalidad cardiovascular asociada a ellos en los pacientes trasplantados renales.

#### **1.4 BIE COMO TÉCNICA DE MEDIDA DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL**

Entre los métodos empleados para el estudio de la composición corporal se encuentran las medidas antropométricas, las escalas de valoración subjetiva, la dilución de isótopos, pletismografía (peso bajo el peso del agua), la absorciometría (DEXA:dual energy X-ray absorptiometry), los métodos de imagen (Resonancia Magnética y Tomografía Computerizada) y la BIE [143], todos ellos combinados con parámetros bioquímicos valoran por un lado el estado nutricional de los pacientes y por otro su estado de hidratación y la distribución hídrica en los distintos compartimentos corporales. De entre estos métodos, la DEXA es considerada de referencia por su elevada sensibilidad, para la estimación de masa grasa, masa magra y densidad mineral ósea [144]. Sin embargo, la BIE ocupa un lugar destacado por su sencillez, bajo coste, inmediatez, reproducibilidad e inocuidad para el paciente [145], habiéndose demostrado alta correlación de sus resultados con los que se obtienen por DEXA, si bien en pacientes obesos, ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ) tiende a infraestimar la masa grasa [146], especialmente en el sexo femenino [147]. A continuación se describen someramente los principios biofísicos en los que se basa ésta técnica.



**Figura 9 Dispositivo de bioimpedancia BCM**

#### **1.4.1 Principios biofísicos de la bioimpedancia.**

Un circuito eléctrico de corriente alterna está definido por cuatro parámetros: intensidad, voltaje, impedancia, frecuencia y alternancia.

La impedancia es la oposición de un cuerpo al paso de la corriente y su unidad de medida es el Ohmio.

La ley fundamental de la electricidad que relaciona la impedancia con la intensidad y el voltaje es la ley de Ohm:

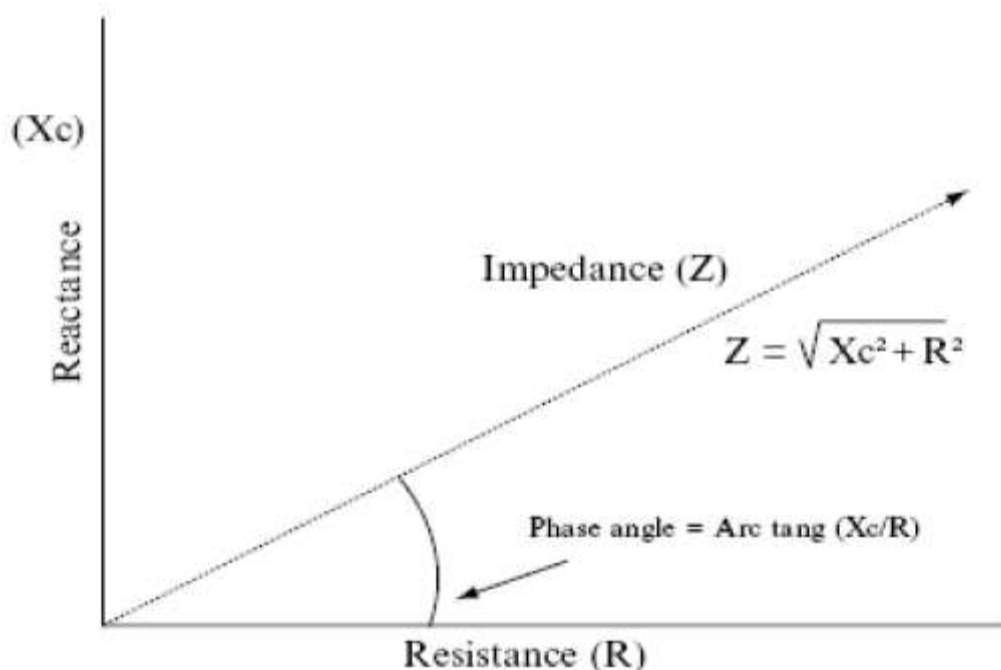
Ley de Ohm: Impedancia = Voltaje / Intensidad.

Cuando la corriente eléctrica alterna circula por un medio, la impedancia dependerá de la facilidad del medio para conducir la corriente eléctrica, y es proporcional a la resistividad o mala conductividad del medio. Si además el circuito contiene condensadores, la impedancia dependerá también del número de condensadores que tenga que atravesar la corriente y de la facilidad de carga y descarga de estos condensadores (capacidad). El componente de la impedancia (Z) debido a la mala conductividad del medio se denominan resistencia (R) y el componente debido a la acción de los condensadores recibe el nombre de reactancia capacitativa (Xc) también denominada simplemente reactancia. La ecuación que relaciona estos parámetros es:

$$\text{Ecuación 1: } (Z) = (R)^2 + (X_c)^2$$

El comportamiento de un circuito de corriente alterna está definido por dos ondas que tienen distinta amplitud pero la misma frecuencia: la onda de intensidad y la onda de voltaje. Si coinciden sus picos se dice que la intensidad está en fase con el voltaje. Cuando hay condensadores en el circuito, la carga y descarga de estos provoca un retraso de la onda del voltaje respecto a la de la intensidad y se dice entonces que la corriente está desfasada. Este desfase se expresa en forma de ángulo y se denomina ángulo de fase, definido por la siguiente ecuación y representado en la figura 10.

$$\text{Ecuación 2: } \text{La tangente del ángulo de fase} = X_c / R$$



**Figura 10 Representación gráfica del ángulo de fase**

La BIE representa la oposición de un medio biológico al paso de la corriente alterna y tiene los componentes de resistencia y reactancia comentados en el párrafo previo. La resistencia ( $R$ ) está condicionada por la resistividad de los distintos tejidos a la conducción de la corriente eléctrica. Los tejidos graso y óseo son malos conductores mientras que los fluidos intra y extracelulares conducen fácilmente la corriente eléctrica. La reactancia ( $X_c$ ) en el medio biológico es debida al efecto aislante de las membranas celulares que se comportan como condensadores que se cargan y descargan al paso de la corriente [148].

En resumen, mientras que la  $R$  determina preferentemente el estado de hidratación, la  $X_c$  determina preferentemente el estado nutricional.

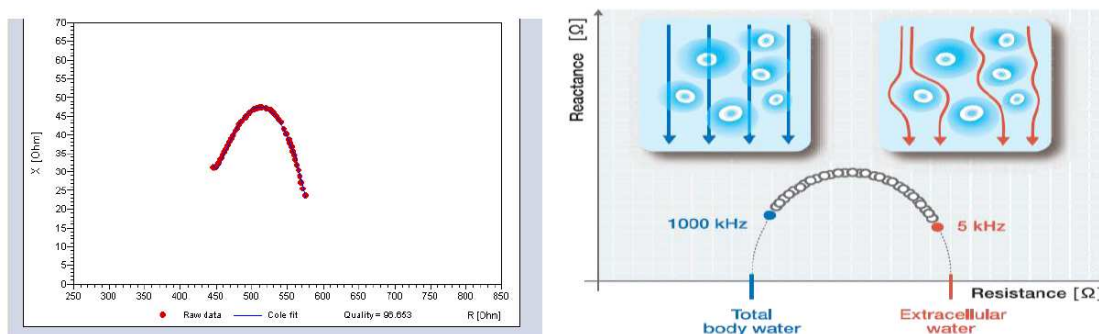
El dispositivo de BIE consta de un total de cuatro electrodos conectados a un monitor (figura 9). Dos de los electrodos se colocan en la extremidad inferior (dorso del pie y tobillo) y los otros dos en la extremidad superior (dorso de la mano y muñeca). Entre los electrodos distales circula una corriente alterna estable de muy baja intensidad (decenas o centenas de microamperios). Entre los electrodos proximales el monitor lleva a cabo la lectura del voltaje manejando el voltaje y la intensidad de corriente, siendo capaz de detectar el desfase entre ambos y así calcular el ángulo de fase así como la impedancia (Por la Ley de Ohm). Una vez dispone de la impedancia y el ángulo de fase el monitor calcula fácilmente la resistencia y la reactancia empleando las ecuaciones 1 y 2 [149].

Los valores de la resistencia, reactancia y ángulo de fase dependerán de la frecuencia de la corriente alterna, ya que la conductividad eléctrica de la mayoría de los tejidos aumenta al aumentar la frecuencia. La relación de la reactancia y del ángulo de fase con la frecuencia es una curva parabólica: los valores máximos se obtienen con frecuencias en torno a 50 kHz y van disminuyendo conforme la frecuencia se aleja de dicho valor en uno u otro sentido. Hay monitores de BIE que emplean una única frecuencia de 50 kHzs y otros realizan la lectura y el cálculo de los parámetros con múltiples frecuencias.

- La BIE multifrecuencia consiste en la determinación de la resistencia, la reactancia y el ángulo de fase con frecuencias progresivas entre 5 y 1000 kHz. La representación gráfica de estas determinaciones adquiere una forma de parábola que corresponde al modelo de Cole y Cole representado en la figura 11 [150]. Con frecuencias bajas la corriente eléctrica no es capaz de atravesar las membranas celulares y se desplaza por el espacio extracelular, encontrando a su paso solo la resistencia ofrecida por el AEC y por los iones

contiene. Los valores de  $Z$  para este tipo de frecuencias quedan a la derecha del modelo de Cole y Cole y si se extrapola la curva del modelo hasta cortar el eje  $X$  (Hasta  $X_c=0$ ) se obtiene la resistencia correspondiente al AEC ( $R_0$ ).

Las frecuencias altas son capaces de atravesar las células y el espacio extracelular. Por tanto la resistencia vendrá dada por la oposición que ofrecen el AIC y sus iones y el AEC. Los valores de  $Z$  para frecuencias altas quedan representados a la izquierda de la curva de Cole y Cole y su extrapolación al eje de las  $X$  nos da una idea de la  $R$  correspondiente al ACT ( $R_0$ ) donde  $ACT = AIC + AEC$ .



**Figura 11 Modelo de Cole y Cole en bioimpedancia multifrecuencia**

- La BIE monofrecuencia está basada en la medida de  $R$ ,  $X_c$  y ángulo de fase a 50 kHz solamente, por considerar que a esta longitud de onda, el ángulo de fase y la reactancia son máximos, (nos encontramos en la parte más alta de la parábola). Sin embargo, esto no siempre se cumple, y por tanto hemos de asumir un error, especialmente en los valores extremos de composición corporal.



El sistema informático de los monitores emplea ecuaciones para transformar todas estas medidas eléctricas en volúmenes y masa corporales. En estas ecuaciones se incluyen otras variables como el peso la talla, la edad o el sexo y normalmente el componente de reactancia es ignorado [151]. Estas ecuaciones están validadas con los métodos que se consideran de referencia para la determinación de los distintos compartimentos del cuerpo humano [152], y son diferentes en cada monitor y por tanto no intercambiables. En pacientes hiperhidratados el exceso de agua está incorporado a la MM en lugar de mostrarse como un tercer compartimento.

La presentación de los resultados de la BIE como volúmenes y masas corporales se denomina BIE convencional. Otra forma de representarlos es mediante la construcción de un vector de impedancia con la resistencia y la reactancia obtenidas a la frecuencia de 50 kHz (BIE vectorial). De la comparación de los resultados obtenidos por uno u otro método de bioimpedancia con los correspondientes a la población sana se consigue información sobre el estado de hidratación y nutrición de cada individuo y sus desviaciones con respecto a la normalidad [153].

#### **1.4.2 Empleo de la BIE en el enfermo renal**

En pacientes con ERC en etapas prediálisis la composición corporal medida por BIE y su influencia sobre la función renal ha sido objeto de numerosos estudios. O'Sullivan y cols. Comparan 15 pacientes sanos con 15 pacientes con insuficiencia renal en distintos estadios, comprobando que éstos últimos presentan una reducción de MM medida por bioimpedancia, si bien la MG y el ACT no difería entre ambos grupos [154]. Otro estudio, en un total de 40 pacientes con ERC con seguimiento a 9 meses, observa el

desarrollo de retención hídrica no detectable clínicamente pero sí por BIE en el 62 % de los sujetos [155]. Resultados similares obtiene el grupo de Bellizi y cols. en 49 pacientes con ERC que se comparan con 604 sujetos sanos observando que los primeros presentaban mayor cantidad de ACT aun en ausencia de edema, siendo estas alteraciones más marcadas en los diabéticos [156]. Un grupo español evidencia incluso valor pronóstico del ángulo de fase, además de relación clara entre sobrecarga de volumen y mortalidad [143].

En pacientes en HD la difusión de la técnica es aún mayor, y muy numerosos los estudios realizados. Nuestro grupo ha encontrado en una amplia cohorte de que el ángulo de fase además de presentar buena correlación con otros parámetros nutricionales, se asocia con mejor supervivencia en éste grupo de pacientes [27]. Hemos encontrado escasa correlación entre la composición corporal medida por bioimpedancia, y los parámetros nutricionales de laboratorio [157], y hemos hallado asociación positiva entre la respuesta a los agentes eritropoyéticos y la masa grasa [158]. Se ha demostrado también la gran utilidad de la BIE para el ajuste del peso seco en los pacientes en HD, permitiendo la detección precoz de la sobrehidratación para su adecuada corrección, evitando por otra parte la ultrafiltración excesiva [159]. Se ha demostrado su buena correlación con los métodos isotópicos y de resonancia magnética para la estimación de la masa muscular en pacientes en HD [160]. En pacientes en diálisis peritoneal, se ha visto que en presencia de líquido de diálisis en el peritoneo, la medición por BIE sobreestima la sobrehidratación, por lo que se recomienda realizar la determinación con el peritoneo vacío [161]. En cualquier caso, se ha demostrado que también en este grupo de pacientes la BIE es un método fiable y reproducible, que permite corregir la HTA

volumen dependiente mediante el ajuste de peso seco por medio de modificaciones en el esquema de tratamiento [162].

En el caso de pacientes trasplantados renales no es tan prolija la literatura. Además de los trabajos que ya se han mencionado a lo largo del texto, destaca un estudio prospectivo en 50 pacientes asiáticos receptores de un injerto renal normofuncionante y seguidos durante un año tras el trasplante con análisis periódico de la composición corporal por BIE. Se observa una pérdida inicial de MM, que posteriormente se recupera, y una ganancia media de 3 kg de peso a lo largo de este periodo a expensas mayoritariamente de MG, en concordancia con estudios previos que sitúan la ganancia de MG entre el 2 y el 5% en el primer año postrasplante [163], [164] . Otro grupo estudia la evolución del estado de hidratación en 50 trasplantados renales en más del 50% de los cuales se detecta sobrehidratación a los 3 meses de la cirugía, siendo ésta más frecuente y persistente en presencia de disfunción del injerto [45]. Empleando también bioimpedancia, el grupo de Tatal et al. encuentra en un estudio retrospectivo en 189 pacientes, que los trasplantados con disfunción del injerto definida por FG <60 ml/min presentaban menores porcentajes tanto de MM como de MG si se comparaban con los pacientes con injerto normofuncionante, por lo que proponen el empleo de esta técnica para la detección precoz de la malnutrición en presencia de injerto disfuncionante [165].

## **Capítulo 2.**

# **PLANTEAMIENTO**

# **Y OBJETIVOS**

## **Capítulo 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS**

### **2.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

Hasta el momento actual el empleo de la BIE para la detección de sobrecarga hídrica y estado nutricional en pacientes en HD está muy extendido demostrando que la sobrecarga hídrica, la desnutrición proteica, y el exceso de masa grasa se relacionan con un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular. Asimismo en pacientes no en diálisis, se ha visto que la ERC progresa más rápidamente en presencia de sobrecarga hídrica, y el riesgo cardiovascular es mayor en relación con la obesidad, de forma similar a lo que ocurre en población general. Sin embargo son escasos los trabajos al respecto en pacientes trasplantados renales, en los que la medicación inmunosupresora teóricamente contribuye a alterar la composición corporal. Los trabajos disponibles tienen un pequeño tamaño muestral y no ofrecen en su mayoría datos de seguimiento a largo plazo ni de otros parámetros implicados en el riesgo cardiovascular como la inflamación, resistencia a la insulina, dislipemia ó alteraciones ecocardiográficas en relación con la composición corporal . Nuestro trabajo busca solventar estas carencias mediante el estudio de una cohorte más amplia de la que se recogen datos no solo de BIE sino también de parámetros analíticos, ecocardiográficos, de actividad física, y relativos a los eventos cardiovasculares, mortalidad y pérdida del injerto renal.

## **2.2 HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

1. Los pacientes trasplantados renales presentan un exceso de masa grasa superior al de la población general.

- La cantidad de masa grasa medida por BIE en pacientes trasplantados renales guarda correlación con el IMC y con el índice de conicidad (IC).

- El tipo de tratamiento inmunosupresor recibido influye en la cantidad de masa grasa en pacientes trasplantados renales.

--La dosis acumulada de esteroides guarda correlación directa con la cantidad de masa grasa en trasplantados renales.

--El tratamiento inmunosupresor no esteroideo con anticalcineurínicos, micofenolato, azatioprina e inhibidores de mTOR puede inducir alteraciones metabólicas que lleven a una mayor cantidad de masa grasa en pacientes trasplantados renales.

--El tiempo trasplantado guarda correlación directa con la cantidad de masa grasa en trasplantados renales.

--El número de rechazos sufridos guarda correlación directa con la cantidad de masa grasa en trasplantados renales.

- El tipo de actividad física diaria influye en la cantidad de masa grasa de los pacientes trasplantados renales.

- La cantidad de masa grasa de los pacientes trasplantados renales tiene repercusiones sobre su perfil de riesgo cardiovascular.

--La cantidad de masa grasa guarda correlación directa con las cifras de TAS y diastólica en pacientes trasplantados renales.

--El exceso de masa grasa guarda correlación directa con las cifras de colesterol total, LDL, triglicéridos, glucemia, hemoglobina glicada, índice HOMA, insulina basal y péptido C en sangre, y proteinuria en orina.

--Los pacientes con resistencia a la insulina y/o insulina basal elevada, tienen mayor cantidad de masa grasa.

- El exceso de masa grasa constituye un factor de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares, reinicio de diálisis y muerte.

2. Los pacientes trasplantados renales tienen un estado de sobrehidratación superior al de la población general.

- Existe asociación entre la función del injerto renal y el tratamiento para el mantenimiento del mismo y el estado de hidratación.

--Existe una relación directa entre el grado de disfunción del injerto y la sobrehidratación.

--La dosis de esteroides recibida puede influir en la cuantía de la sobrehidratación.

--El tratamiento con tacrolimus puede inducir mayor retención hídrica y consecuentemente mayor sobrehidratación.

- La sobrehidratación tiene repercusión en la situación cardiovascular de los pacientes trasplantados renales.

--La sobrehidratación conlleva mayores cifras de TAS y diastólica en pacientes trasplantados renales

--Los pacientes sobrehidratados precisan un mayor número de fármacos antihipertensivos que los que no lo están.

--Existe una correlación directa entre sobrehidratación y masa de ventrículo izquierdo, remodelado ventricular izquierdo, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), disfunción diastólica, y dilatación de cavidades cardíacas.

--Existe asociación entre sobrehidratación y aparición de eventos cardiovasculares.

--Existe asociación entre sobrehidratación y reinicio de programa de diálisis.

--Existe asociación entre sobrehidratación y mortalidad.



### **2.3 OBJETIVOS DEL TRABAJO**

#### **Objetivo General**

Describir las particularidades de la composición corporal en la población trasplantada renal, los factores que influyen en la misma y la repercusión que ésta tiene en la mortalidad global, los eventos cardiovasculares y la disfunción del injerto renal a medio plazo.

#### **Objetivos Específicos**

1. Comprobar si los pacientes trasplantados renales, dado el tratamiento inmunosupresor que reciben y su efecto orexigénico, entre otros, presentan un exceso de masa grasa superior al de la población general.

- Dada la influencia del tratamiento esteroideo sobre la distribución de la grasa corporal, se busca comprobar si la cantidad de masa grasa medida por BIE en pacientes trasplantados renales guarda correlación con el IMC y con el IC.

- Se pretende confirmar si el tipo de tratamiento inmunosupresor recibido influye en la cantidad de masa grasa en pacientes trasplantados renales.

- Se pretende comprobar si el tipo de actividad física diaria influye en la cantidad de masa grasa de los pacientes trasplantados renales.

- Se busca comprobar si la cantidad de masa grasa de los pacientes trasplantados renales tiene repercusiones sobre su perfil de riesgo cardiovascular.

- Se pretende comprobar si en pacientes trasplantados renales el exceso de masa grasa constituye un factor de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares, reinicio de diálisis y muerte.

2. Se busca confirmar si los pacientes trasplantados renales tienen un estado de sobrehidratación superior al de la población general.

- Se pretende determinar si existe asociación entre la función del injerto renal y el tratamiento para el mantenimiento del mismo y el estado de hidratación.

- Se busca determinar si al igual que ocurre en pacientes en HD, la sobrehidratación tiene repercusión en la presencia de alteraciones ecocardiográficas e hipertensión arterial.

- Se pretende dilucidar si el estado de hidratación de los pacientes trasplantados renales tiene repercusiones sobre el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares, pérdida del injerto y mortalidad.

# **Capítulo 3.**

## **MATERIAL Y**

## **MÉTODOS**

## **Capítulo 3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se trata de un estudio descriptivo observacional longitudinal prospectivo.

**Grupo/s de estudio:** 262 pacientes trasplantados renales en seguimiento en consultas de Trasplante Renal del Hospital Gregorio Marañón.

Los **criterios de inclusión** para el **grupo estudio** son:

- 
1. Trasplantados renales prevalentes en consulta de Trasplante Renal del Hospital Gregorio Marañón.
  2. Valorados en consulta de seguimiento entre el 1 de octubre de 2012 y el 30 de marzo de 2014.
  3. Tratamiento y seguimiento del proceso en nuestras consultas.

Los **criterios de exclusión** para el **grupo de estudio** son:

1. Ser portador de marcapasos o desfibrilador automático implantable por estar contraindicada en estos pacientes la realización de BIE por riesgo de desconfiguración del dispositivo eléctrico.
2. Pacientes con amputación de algún miembro por la alteración de los resultados de la BIE en estos casos, no siendo comparables con los del resto de pacientes.

3. Embarazo.
4. Linfedema de algún miembro.
5. Negativa a participar en el estudio.

**Aspectos éticos:**

Los procedimientos empleados han respetado los criterios éticos del comité responsable de experimentación humana (local o institucional Ley 14/2007 modificación: 2 de junio de 2011 <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-12945-consolidado.pdf>) y la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1983. No se incluirán los nombres de los pacientes, ni sus iniciales, ni los números que les hayan sido asignados en el hospital.

**Tamaño muestral**

Dado que es un estudio prospectivo observacional, se seleccionarán todos aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no cumplan ningún criterio de exclusión en el periodo temporal señalado.

**3.2 VARIABLES Y TEMPORALIDAD.****Variables:**

1. Las variables a registrar serán:

**■ Primarias:**

1. Parámetros antropométricos (Peso en kg, talla cm, perímetro de cintura en cm), índice de conicidad y tensión arterial (mm de Hg) medida según las recomendaciones del 8º informe del JNC [166], aunque tomando como referencia para el diagnóstico de hipertensión las cifras  $\geq 130/85$  mm de Hg en base a las recomendaciones de documentos previos y teniendo en cuenta que si bien el riesgo interindividual de los pacientes incluidos es variable (algunos diabéticos, otros no, algunos con ECV previos otros no, diferente función del injerto, diversas edades etc), todos ellos pertenecen a población de riesgo cardiovascular .
2. Parámetros de hidratación medidos por bioimpedancia: ACT (l), AEC (l), AIC (l), sobrehidratación absoluta (OH) (Desviación con respecto a la normohidratación) (l), porcentaje de sobrehidratación (OH/AEC \*100). Definimos como sobrehidratados en base a nuestros resultados previos a los pacientes con OH/AEC > 10 salvo especificaciones en contra a lo largo del texto sobre el método de medida.
3. Parámetros metabólicos medidos por bioimpedancia: índice de tejido magro (ITM) (tejido magro ajustado a la superficie corporal) en kg/m<sup>2</sup>, exceso de tejido magro con respecto a población de referencia en kg /m<sup>2</sup>; índice de tejido graso (ITG) (tejido graso ajustado a la superficie corporal) en kg/m<sup>2</sup>; exceso de tejido graso con respecto a la población de referencia en kg/m<sup>2</sup>; masa magra en kg; porcentaje corporal de masa magra; masa grasa en kg; porcentaje corporal de masa grasa;

4. Parámetros analíticos relativos a función renal y proteinuria, perfil lipídico, perfil nutricional, perfil glucémico y estado inflamatorio :creatinina (mg/dl), filtrado glomerular por CKD-EPI (ml/min), colesterol total (mg/dl) , colesterol HDL(mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), glucemia (mg/dl) , insulina (mcUI/ml), péptido C (ng/ml), PCR (g/dl), ferritina (mg/dl), velocidad de sedimentación (mm/h).
5. Estadio de disfunción del injerto renal en función del FG por CKD-EPI :  
Estadio 3 (30-59 ml/min)    Estadio 4 ( 15-29 ml/min)    Estadio 5 (<15 ml/min)
6. Presencia o no de SM definido por los criterios ATP III (3 ó más criterios):
  - Perímetro de cintura  $\geq 102$  cm en varones ó  $\geq 88$  cm en mujeres
  - Triglicéridos en suero  $\geq 150$  mg/dl ó tratamiento farmacológico
  - Colesterol HDL  $< 40$  mg/dl en varones y  $< 50$  mg/dl en mujeres ó tratamiento farmacológico.
  - Presión sistólica  $\geq 130$  mm de Hg ó presión diastólica  $\geq 85$  mm de Hg ó tratamiento farmacológico.
  - Glucosa en suero  $\geq 100$  mg/dl ó tratamiento farmacológico.

7. Índice HOMA: (insulinemia en ayunas (mcUI/ml) \*glucemia en ayunas (mmol/l) /22,5)
8. . Presencia o no de resistencia a la insulina definida como índice HOMA > 3,2.
9. Parámetros ecocardiográficos: Masa ventrículo izquierdo en gramos; Masa VI ajustada por superficie corporal según la fórmula de Devereux; HVI en diagnósticos ecocardiográficos ó en los casos de disponerse de información sobre masa ventricular , considerando HVI cuando esta era superior a 130 g/m<sup>2</sup> en hombres ó 105 /m<sup>2</sup> en mujeres; fracción de eyección de ventrículo izquierdo (función sistólica); presencia de disfunción diastólica en función del cociente E/A' (Las ondas E y A corresponden a las medidas de las velocidades de llenado pasivo y activo del VI respectivamente ) ; dilatación de ventrículo izquierdo; diámetro de aurícula izquierda.
10. Eventos cardiovasculares en el seguimiento (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, vasculopatía periférica, insuficiencia cardiaca, arritmia, cirugía cardiaca o sustitución valvular, crisis hipertensiva, parada cardiaca, tromboembolismo pulmonar)
11. Reinicio de diálisis por pérdida completa de la función del injerto renal.



12. Muerte en el tiempo de seguimiento y su causa (infecciosa, cardiovascular, neoplásica, disfunción renal, evento neurológico, hepatopatía, toxicidad farmacológica, insuficiencia respiratoria)

- **Secundarias**

1. Edad (en años).
2. Género (femenino o masculino).
3. DM tipo 1 ó 2 según conste en antecedentes (Tipo 1/ Tipo 2/ NO).
4. Fumador o exfumador según conste en antecedentes (SI/NO).
5. Dislipemia previa: Colesterol total  $\geq$  240 mg/dl. LDL  $>$ 160 mg/dl. TG  $>$ 150 mg/dl. HDL  $<$ 50 mg/dl en mujeres,  $<$ 40mg/dl en varones.
6. HTA: Cifras tensionales  $>$  ó  $=$ 130/85 mm de Hg y/o tratamiento antihipertensivo.
7. Grado de actividad física subjetiva según la escala : 1 = "VIDA SEDENTARIA" 2 = "POCO ACTIVA" 3 = "ACTIVA" 4 = "MUY ACTIVA"
8. Causa ERC ( No filiada; Nefroangioesclerosis; Nefropatía diabética; Glomerular; Nefritis intersticial aguda; Nefritis intersticial crónica; Uropatía obstructiva; Enfermedad quística; Fracaso renal agudo postquirúrgico ó en fallo multiorgánico; Otros síndromes congénitos)

9. Tiempo en diálisis previo a trasplante (años)
10. Eventos cardiovasculares previos a la realización de BIE (SI/NO)
11. Tipo de evento cardiovascular previo (Cardiopatía isquémica, ACVA, Vasculopatía periférica, ICC, arritmia, cirugía cardíaca, crisis hipertensiva)
12. Número de trasplantes previos
13. Tiempo total trasplantado en meses (trasplante actual y previos).
14. Número de episodios de rechazo agudo.
15. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento (tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato)
16. Dosis acumulada de esteroides en gramos
17. Tratamiento antihipertensivo (número de antihipertensivos) en el momento de realización de BIE y si este incluye o no fármacos diuréticos (SI/NO) .

### **Temporalidad**

Se recogen los datos relativos a pacientes que reunían los criterios de inclusión y acudían a revisión en Consultas de Trasplante Renal en el periodo comprendido entre el 1 de octubre de 2012 y el 30 de marzo de 2014.

Se recogen los datos analíticos de la analítica de control rutinario realizada en la semana previa a la realización de la bioimpedancia.

Se recogen los datos ecocardiográficos relativos al ecocardiograma de control rutinario realizado en el año de la realización de BIE en los casos en los que se había realizado esta determinación en ese periodo.

Se recogen los eventos que presentaron los pacientes hasta el día 24 de mayo de 2015.

### **3.3 INSTRUMENTOS. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

#### **Instrumentos**

La recogida de datos se realizó a través de la historia clínica electrónica del hospital complementada con la historia física en papel que se emplea en consulta.

La encuesta de actividad física y las medidas antropométricas se les realiza a los pacientes como parte de la valoración rutinaria en consulta de Trasplante Renal, por lo que consta como parte de su historia en papel.

La BIE se realiza como parte de la valoración rutinaria en una de las visitas a consultas de Trasplante Renal, previo consentimiento del paciente. Se emplea para la realización de la BIE el dispositivo BCM ®, Fresenius Medical Care (figura 9) , y el software asociado al mismo. Versión 3.3.0.1637.

El procedimiento se lleva a cabo colocando 2 electrodos en el dorso de la mano contrario al acceso vascular en caso de disponer de el y 2 en el pié ipsilateral. 2 electrodos emiten la corriente (rojo en mano y pié) y 2 la leen (negro en mano y pié), creando un circuito cerrado, cuya longitud es la altura del paciente. Previo al procedimiento el paciente ha de permanecer 10 minutos en decúbito supino para la adecuada distribución del líquido por los distintos compartimentos corporales.

Los datos analíticos y ecocardiográficos se evaluaron retrospectivamente en base a los registros informáticos del laboratorio y la unidad de ecocardiografías respectivamente.

## **Recogida y análisis de datos**

Los datos se recogen en una tabla de registro SPSS versión 21.0, en base a los registros del software del dispositivo BCM, así como los de las historias clínicas en papel y electrónica en la que se incluyen los datos ecocardiográficos y de laboratorio.

Para el análisis estadístico se llevó a cabo un análisis descriptivo univariado, tanto de las variables sociodemográficas como clínicas, para la descripción de estas variables en la muestra. Posteriormente se procede a un análisis bivariado mediante prueba de contraste de proporciones basada en el test Chi-cuadrado (ó test exacto de Fischer en el caso de subgrupos de menos de 30 individuos), para contrastar la hipótesis de dependencia entre variables categóricas, o bien por medio de análisis paramétricos y/o no paramétricos según la distribución de las variables no categóricas (T de Student, ANOVA, U de Mann-Whitney o H de Kruskal-Wallis) y análisis de correlación (Pearson/Spearman) para estimar la interrelación entre variables cuantitativas. Analizamos la supervivencia libre de eventos por medio de Kaplan Meier, y los factores que influyen en ella por análisis univariante y multivariante de regresión de Cox. Se empleó regresión logística para estudiar la influencia de unas variables sobre otras, y el área bajo la curva para estimar la calidad diagnóstica de variables cuantitativas y establecer puntos de corte predictores de eventos.

En todos los casos se exige una significación estadística del 5% ( $p < 0,05$ ).

## ***Capítulo 4.***

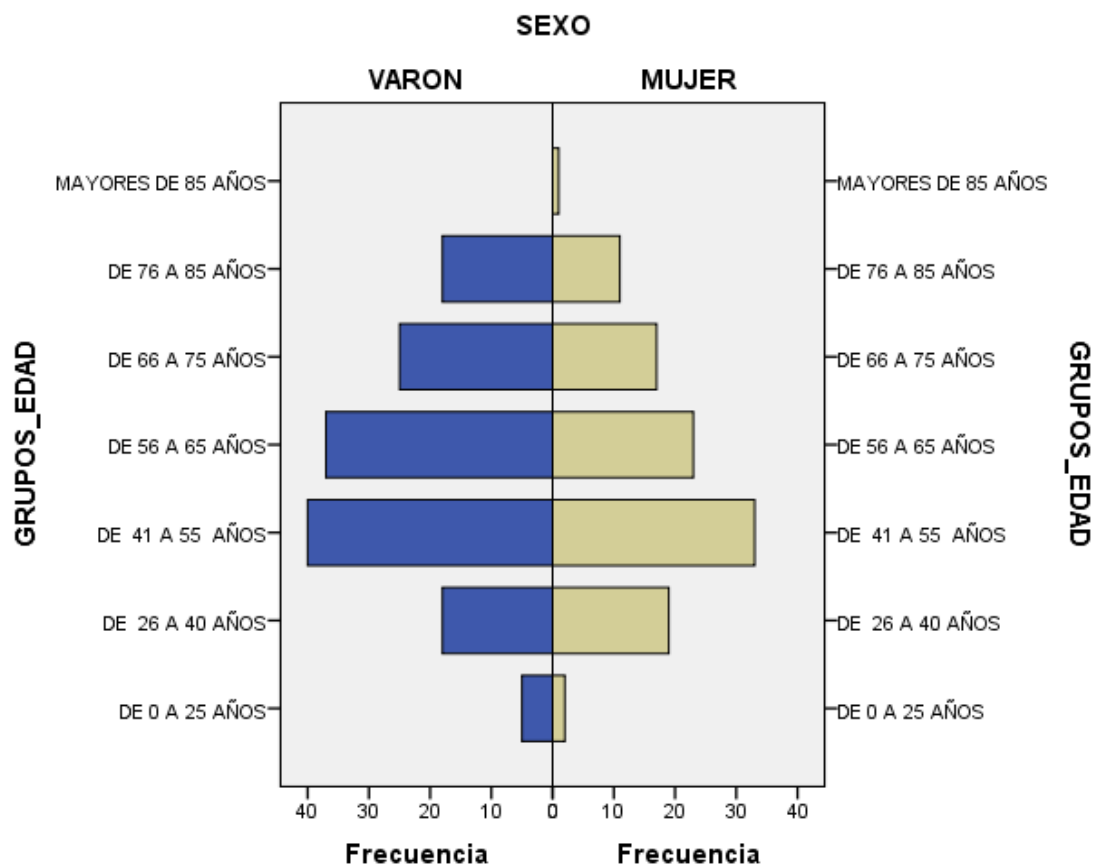
# ***RESULTADOS***

## **Capítulo 4: RESULTADOS**

### **4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN**

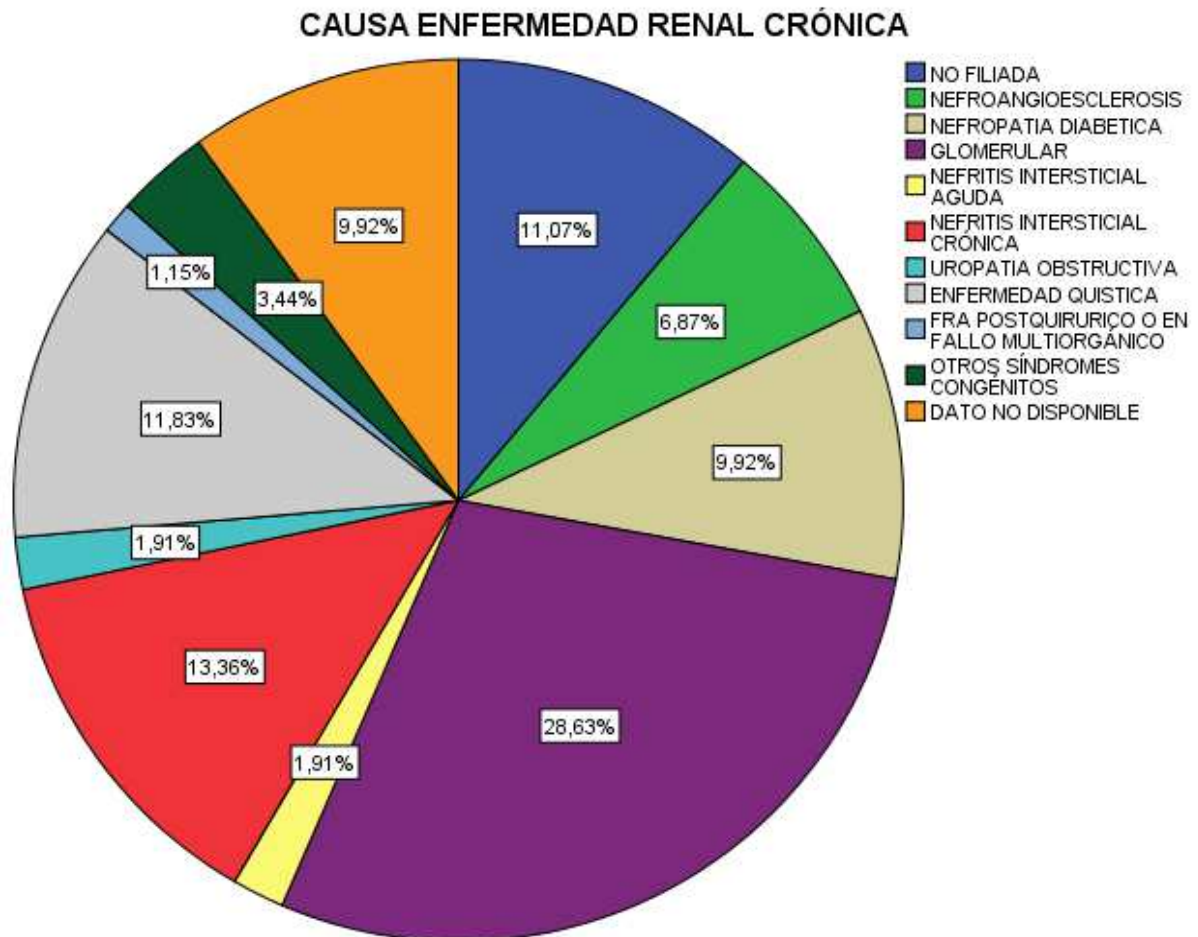
#### **4.1.1 Características basales de la población estudiada.**

Se incluyó en el estudio a 262 pacientes trasplantados renales, de los cuales 57,3 % eran varones y 42,7 % mujeres, con una media de edad de  $57 \pm 15,2$  años. La figura 12 muestra la distribución por sexo y grupo de edad.



**Figura 12 Distribución de la población estudiada por edad y sexo**

En cuanto a la etiología de la insuficiencia renal, tal y como se muestra en la figura 13 predominan la enfermedad glomerular, seguida de la nefritis intersticial crónica y la enfermedad poliquística autosómica dominante.

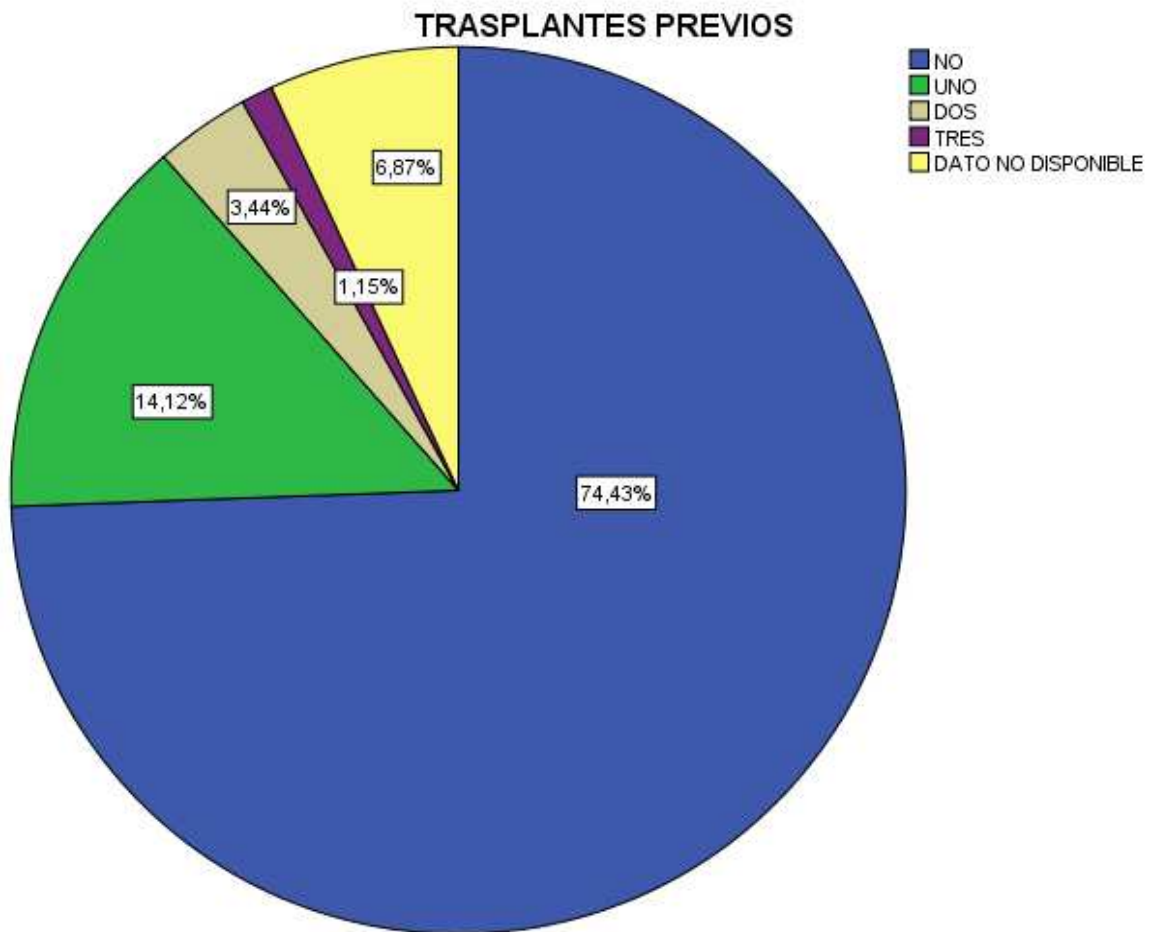


**Figura 13 Etiología de la insuficiencia renal en la población estudiada.**

La mediana de tiempo en diálisis previo al trasplante era de 2 años (RIC 0,2-5).

La mayoría de los pacientes eran portadores de su primer injerto renal (79,9%), si bien en un 15% de los casos habían tenido un trasplante previo fallido y en menor porcentaje más de un trasplante renal previo tal y como se recoge en la figura 14.

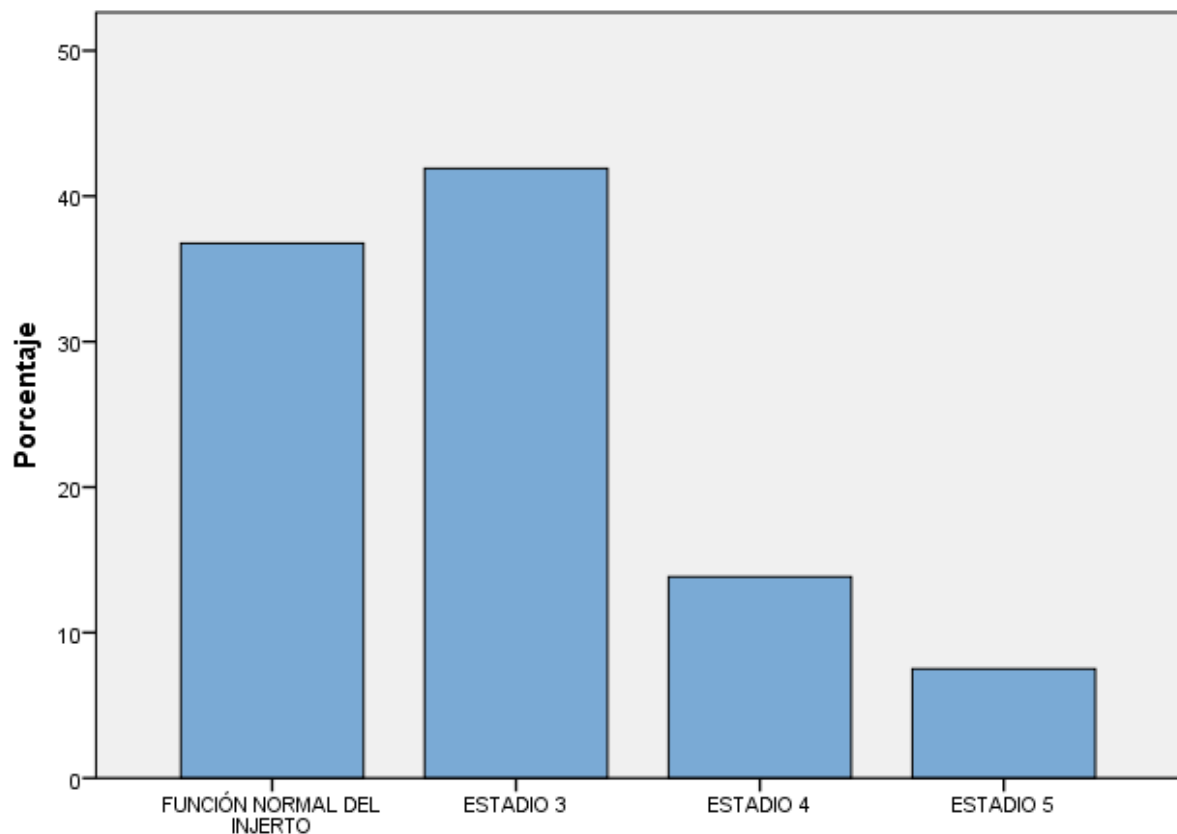




**Figura 14 Número de trasplantes previos en la población estudiada.**

La mediana (RIC) de tiempo total trasplantado fue de 114 (49-182) meses.

Tal y como se observa en la figura 15, la mayoría de los pacientes presentaban disfunción moderada del injerto con FG por CKD- EPI equivalente a un estadio 3 de ERC, si bien entre el resto de los sujetos la función del injerto era normal (FG >60 ml/min).



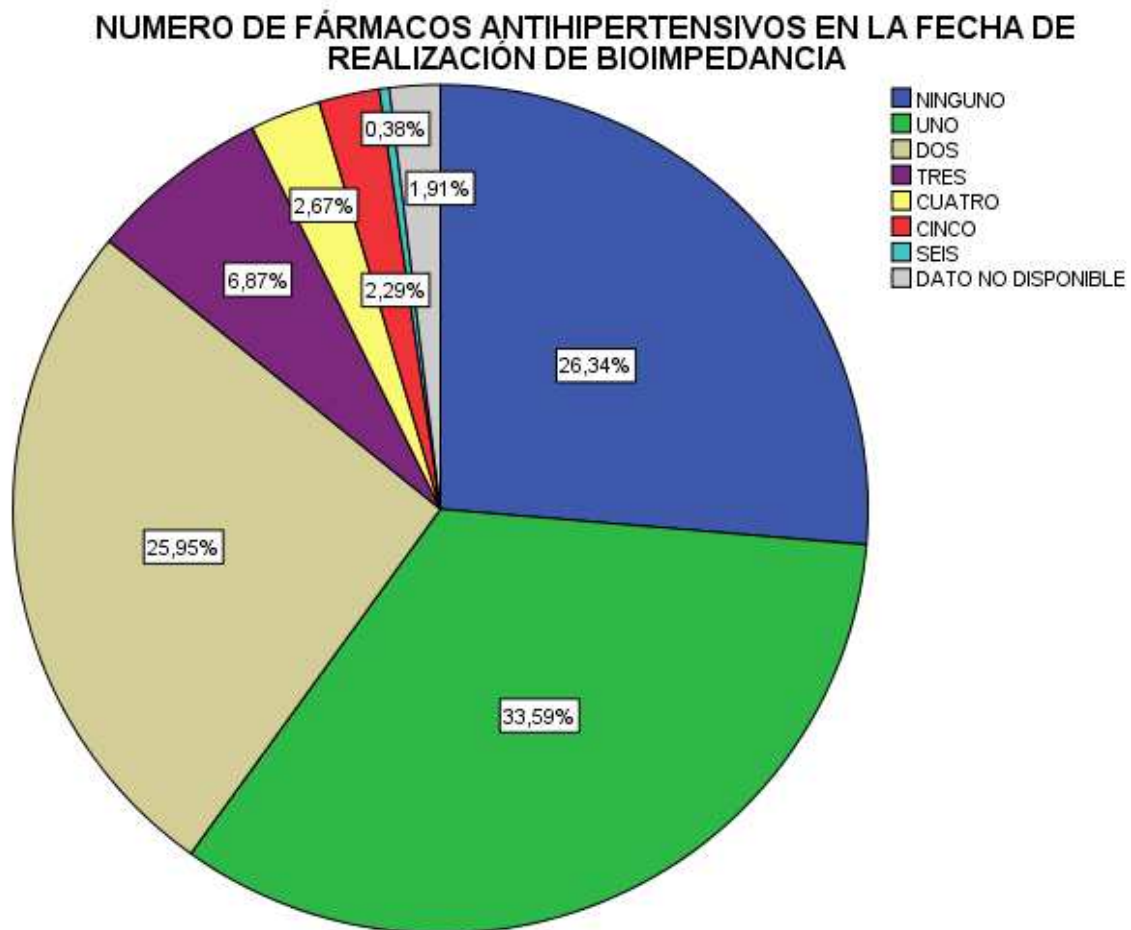
**Figura 15 Clasificación de los pacientes según la función del injerto renal**

La mediana RIC de proteinuria/albuminuria que presentaban los pacientes en los que se disponía del dato (211) a fecha de la realización de la BIS era de 87 (10-323) mg/día.

#### **4.1.2 Factores de riesgo cardiovascular de la población estudiada.**

El 16% de los pacientes eran diabéticos, 8% fumadores activos. El 63 % presentaban dislipemia y 92,4 % eran hipertensos, recibiendo el 88,5% del total de pacientes algún fármaco antihipertensivo, en la mayoría de los casos en mono ó biterapia, como se detalla en la figura 16. Las cifras medias de TAS y TAD fueron de  $124 \pm 29$  mm de Hg y

70±17 mm de Hg respectivamente. El 23,7 % de los pacientes habían presentado algún tipo de evento cardiovascular previo.



**Figura 16 Número de fármacos antihipertensivos que recibe la población en el momento del estudio.**

El 31% de los pacientes reunía los criterios de SM definidos por el panel ATP III, pese a que sólo un 17,6% presentaban obesidad definida como  $IMC \geq 30$ . La tabla 1 muestra la frecuencia de SM, e insulina basal elevada en la población estudiada.

**Tabla 1 Alteraciones metabólicas en la población estudiada**

	SI n (%)	NO n(%)
<b>Síndrome metabólico</b>	39 (15%)	87 (33%)
<b>Insulina &gt;16 mcUI/ml</b>	33 (12,6%)	119 (45,4%)

En la encuesta de actividad física cumplimentada por 163 pacientes, la mayoría refieren vida activa (53,4%) seguidos de los que admiten vida poco activa (21,47 %), muy activa (19,6%) y por último sedentaria (5,52%), tal y como se detalla en la figura 17.

**Figura 17 Resultados encuesta subjetiva de actividad física**

### Medicación recibida por la población de estudio

El 61,6% de los pacientes había recibido o estaba recibiendo tacrolimus como tratamiento inmunosupresor. El 25,3 % había recibido ciclosporina, el 67,3% recibía micofenolato de mofetilo. El 27,6% recibía everolimus y 15,8 % azatioprina. La mediana de dosis de esteroides recibida hasta el momento de realización de la BIE fue de 15,6 (5,1-30) gramos.

#### 4.1.3 Composición corporal de la población estudiada.

La tabla 2 recoge los datos antropométricos clásicos de la población estudiada.

**Tabla 2 Parámetros antropométricos clásicos en la población estudiada**

	<b>MEDIA±DE</b>
<b>Perímetro de cintura (cm)</b>	93±13,8
<b>Índice de conicidad</b>	1,3±0,1
<b>Peso (kg)</b>	70,1±14,8
<b>Altura (cm)</b>	164±10,3
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26±4,9

### Composición corporal estudiada por bioimpedancia

Los parámetros de composición corporal medidos por BIE se recogen en la tabla 3.

**Tabla 3 Parámetros de composición corporal e hidratación medidos por BIE en la población de estudio**

	<b>MEDIA±DE</b>
<b>ACT (l)</b>	36±8,2
<b>AEC(l)</b>	16,6±3,4
<b>AIC (l)</b>	19,5±4,9
<b>Cociente AEC/AIC</b>	0,85±0,1
<b>Sobrehidratación absoluta (OH) (l)</b>	0,81±1,6
<b>% de sobrehidratación (OH/AEC)</b>	4,4±8,5
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	14,7±3,9
<b>Exceso de tejido magro</b>	2,3±3
<b>Masa magra (kg)</b>	39,9±12,4
<b>% corporal de masa magra</b>	57,9±16,6
<b>ITG (kg/m<sup>2</sup>)</b>	10,3±5,6
<b>Exceso de tejido graso</b>	4,5±5,3
<b>Masa grasa (kg)</b>	20,25±10,6
<b>% corporal de masa grasa</b>	28±11,3
<b>Masa celular corporal (kg)</b>	22,8±8

En la tabla 4 se recoge la clasificación de los individuos según se consideren sobrehidratados o no en función del cociente entre la sobrehidratación absoluta con respecto a la normohidratación y el AEC. Se muestran los resultados según un criterio más y menos restrictivo de sobrehidratación en base a la literatura existente en población no trasplantada, al no existir un punto de corte definido para la misma.

**Tabla 4 Porcentaje de individuos sobrehidratados según el criterio empleado**

	Si OH/AEC >10 n(%)		Si OH/AEC >15 n(%)	
	SI	NO	SI	NO
<b>Sobrehidratados</b>	62 (23,7)	200 (76,3)	24 (9,2)	238 (90,8)

**4.1.4 Datos ecocardiográficos de la población estudiada.**

De entre los datos ecocardiográficos recogidos en las tablas 5 a 10, destaca el hecho de que el 61,9% de los pacientes en los que se disponía de los datos para su cálculo ó bien se es, presentaban HVI o remodelado sin hipertrofia. De entre los pacientes con HVI, el 37% presentaban HVI ligera. La mayoría de los pacientes (87,3%) presentaban función sistólica normal.. Sólo el 8,8% de los pacientes presentaban dilatación de ventrículo izquierdo, en el 7,8% de los casos leve. El 46 % de los pacientes en los que se disponía del dato tenían tamaño normal de aurícula izquierda, mientras el 36% presentaban dilatación ligera de aurícula izquierda, y una minoría dilatación moderada o severa.

Tabla 5 Porcentaje de individuos con HVI en la población estudiada

HVI (n 100)	%
Ausente	49
Ligera	37
Moderada	12
Severa	1

Tabla 6 Tipo de HVI en función del grosor parietal relativo

Tipo de HVI en función del grosor parietal relativo (n 36)	%
Excéntrica	30,6
Concéntrica	44
Remodelado sin hipertrofia	25



**Tabla 7 Función sistólica ventricular izquierda en la población estudiada**

<b>Función sistólica (n 102)</b>	<b>%</b>
<b>Normal</b>	<b>87,3</b>
<b>Ligera</b>	<b>7,8</b>
<b>Moderada</b>	<b>2,9</b>
<b>Severa</b>	<b>2</b>

**Tabla 8 Fracción de eyección VI ajustada por altura**

	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>
<b>FEVI</b>	<b>56 <math>\pm</math> 11,5</b>
<b>Masa ventricular izquierda ajustada por altura (g)</b>	<b>128<math>\pm</math>110</b>

**Tabla 9 Dilatación de VI medida por ecocardiografía en la población estudiada**

<b>Dilatación de ventrículo izquierdo (n 102)</b>	<b>%</b>
<b>Ausente</b>	91,2
<b>Leve</b>	7,8
<b>Severa</b>	1,0

**Tabla 10 Dilatación de aurícula izquierda medida por ecocardiografía en la población estudiada**

<b>Dilatación de aurícula izquierda (n 50)</b>	<b>%</b>
<b>Normal</b>	46
<b>Ligera</b>	36
<b>Moderada</b>	14
<b>Severa</b>	4

**4.1.5 Datos analíticos de la población estudiada.**

En la tabla 11 se recogen los datos analíticos de la población estudiada. Se expresan como mediana (Rango intercuartílico) aquellas que no siguen una distribución normal.

**Tabla 11 Datos analíticos de la población estudiada**

	<b>Media <math>\pm</math>DE /Mediana (RIC)</b>
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	1,3 (1-1,8)
<b>FG por CKD-EPI (ml/min)</b>	52,4 $\pm$ 28,5
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	185,4 $\pm$ 38,3
<b>HDL (mg/dl)</b>	59,7 $\pm$ 19,2
<b>LDL (mg/dl)</b>	102,3 $\pm$ 31,4
<b>TG (mg/dl)</b>	127,1 $\pm$ 69,6
<b>PCR (mg/dl)</b>	0,2 (0,1-0,6)
<b>Ferritina (mg/dl)</b>	239 (66-232)
<b>Velocidad de sedimentación (mm/h)</b>	12 (6-19)
<b>Glucemia (mg/dl)</b>	96,1 $\pm$ 33,5
<b>Hemoglobina glicada (%)</b>	6 $\pm$ 1

	Media $\pm$ DE /Mediana (RIC)
<b>Indice HOMA</b>	4,8 $\pm$ 1,6
<b>Insulina basal (mcUI/ml)</b>	10,6 (7-16)
<b>Péptido C ( ng/ml)</b>	1,05 (0,7-1,5)
<b>Proteinuria (mg/día)</b>	87 (10-323)

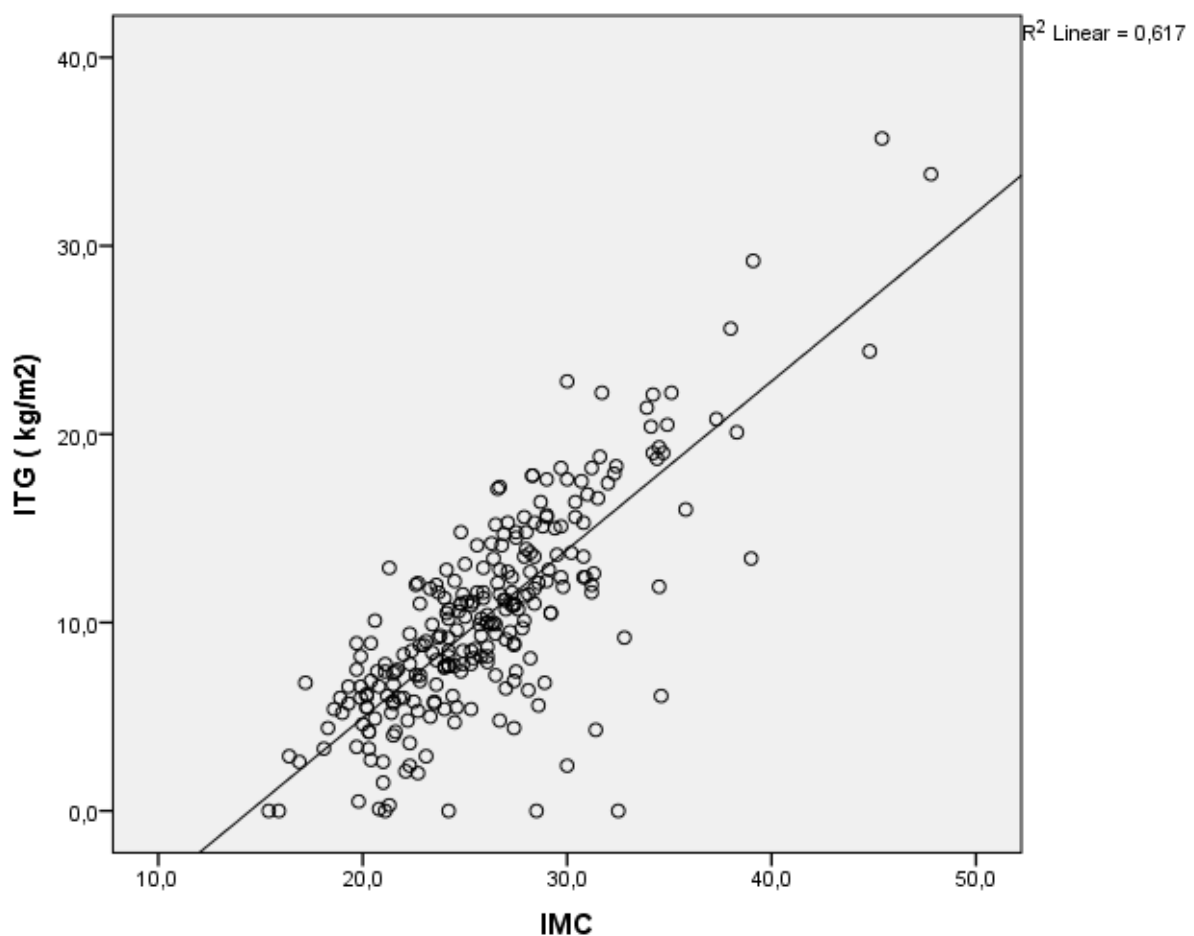
## **4.2 RESULTADOS POR HIPÓTESIS DE ESTUDIO**

### **4.2.1 Interrelaciones entre composición corporal estimada por BIE y riesgo cardiovascular.**

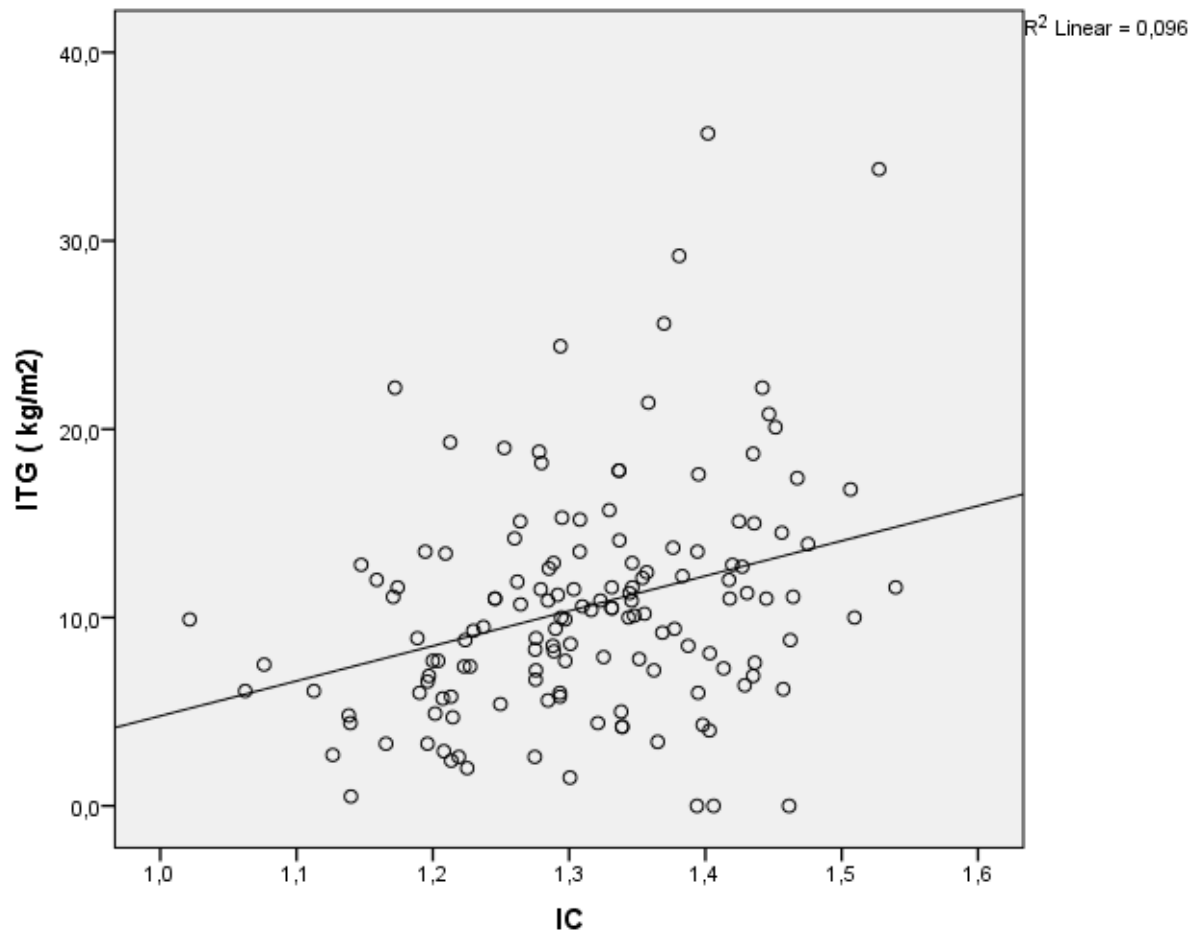
#### **4.2.1.1 Factores modificadores de la masa grasa en nuestra muestra.**

Existen diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) en lo relativo a la cantidad de tejido graso entre los sujetos del estudio (trasplantados) y los valores de la población general, siendo el valor calculado para la población general según estudios antropométricos poblacionales de  $6,94 \text{ kg/m}^2$  y la media del grupo de estudio  $11,5 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ .

Se observa una correlación significativa pero débil tanto entre el ITG (ITG) y el IMC ( $r_p$  0,786  $p < 0,01$ ,  $n$  262) como entre ITG y el IC ( $r_p = 0,326$ ,  $p < 0,01$ ,  $n$  145 ), si bien la magnitud de la correlación es mayor entre IMC e ITG que entre ITG e IC. Así mismo, se encuentra correlación significativa entre el IMC y el IC ( $r_p = 0,33$ ,  $p < 0,01$   $n$  145). Estas correlaciones se representan en las figuras 18 y 19.



**Figura 18 Correlación entre ITG por BIE e IMC (Pearson).**



**Figura 19** Correlación entre ITG medido por BIE e IC (Pearson)

**Influencia del tratamiento inmunosupresor en los parámetros antropométricos clásicos en la composición corporal medida por BIE y en otros parámetros de riesgo cardiovascular**

En la tabla 12 se muestra el análisis de correlación de Spearman ( La dosis de esteroides es una variable con distribución anormal), en el que se observa correlación estadísticamente significativa de la dosis de esteroides (que guarda lógica correlación con el tiempo trasplantado y el número de rechazos), tan sólo con la glucemia basal, el

índice HOMA, y el colesterol total, sin encontrarse, en contra de lo esperado, correlación con los parámetros de composición corporal ni por las medidas antropométricas clásicas ni con las medidas por BIS.

**Tabla 12 Correlación entre la dosis de esteroides y los parámetros antropométricos y de composición corporal medida por BIE**

	<b>DOSIS ACUMULADA DE ESTEROIDES (g)</b>	
	Coeficiente de correlación Spearman	p
<b>Perímetro de cintura (cm)</b>	-0,20	0,81
<b>IC</b>	-0,35	0,68
<b>TAS (mm de Hg)</b>	-0,02	0,97
<b>TAD (mm de Hg)</b>	0,20	0,76
<b>Peso (kg)</b>	-0,49	0,44
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,28	0,65
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,21	0,73
<b>ITG (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,57	0,36
<b>Masa magra (kg)</b>	0,001	0,10
<b>% Masa magra</b>	0,44	0,48

	<b>DOSIS ACUMULADA DE ESTEROIDES (g)</b>	
	Coeficiente de correlación Spearman	p
<b>Masa grasa (kg)</b>	-0,61	0,33
<b>% Masa grasa</b>	-0,62	0,32
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	<b>0,12</b>	<b>0,05</b>
<b>HDL (mg/dl)</b>	0,09	0,16
<b>LDL (mg/dl)</b>	0,05	0,44
<b>TG (mg/dl)</b>	0,06	0,34
<b>Glucemia basal (mg/dl)</b>	<b>-0,19</b>	<b>0,01</b>
<b>Indice HOMA</b>	<b>-0,15</b>	<b>0,04</b>
<b>Insulina basal (mcUI/ml)</b>	-0,35	0,68
<b>Péptido C (mcUI/ml)</b>	0,14	0,09

En la tabla 13 se observa que no existen diferencias significativas en la cantidad de masa grasa ni masa magra en función del tratamiento con tacrolimus, ciclosporina ni micofenolato, mientras la masa grasa es significativamente menor en pacientes que han recibido tratamiento con azatioprina y con everolimus.



**Tabla 13 Diferencias de masa grasa y masa magra en función del tratamiento inmunosupresor.**

<b>FÁRMACO</b>					
<b>INMUNOSUPRESOR</b>		<b>MASA MAGRA</b>	<b>p</b>	<b>MASA GRASA</b>	<b>p</b>
<b>TACROLIMUS</b>	SI	39,91±11,91	0,84	20,79±11,11	0,13
	NO	40,21±13,37		18,80±8,86	
<b>CICLOSPORINA</b>	SI	40,02±14,52	0,91	20,22±12,25	0,93
	NO	40,24±11,48		20,36±10,03	
<b>MICOFENOLATO</b>	SI	40,16±13,27	0,75	20,27±11,52	0,83
	NO	39,67±10,65		20,00±8,46	
<b>EVEROLIMUS</b>	SI	42,04±12,67	0,09	<b>17,96±8,21</b>	<b>0,01</b>
	NO	39,15±12,29		<b>21,11±11,28</b>	
<b>AZATIOPRINA</b>	SI	38,55±13,39	0,45	<b>16,86±8,34</b>	<b>0,03</b>
	NO	40,16±12,27		<b>20,82±10,87</b>	

### Influencia de la actividad física en la masa grasa

Al intentar observar la asociación entre actividad física y masa magra, el estadístico de Levene nos indica que los grupos no son homogéneos en varianzas por lo que se lleva a cabo un ANOVA en el que se observa que no existen diferencias significativas en masa magra en los diferentes niveles de actividad como se refleja en la tabla 14.

**Tabla 14 Comparación de medias de masa magra en función del grado de actividad física.**

		Suma de cuadrados	Media cuadrática	F	p
<b>MASA MAGRA EN KG</b>	Entre grupos	1149,677	383,226	2,425	0,068
	Dentro de grupos	25285,899	158,037		
	Total	26435,576			

En el caso de la masa grasa, la varianza no es homogénea entre grupos por lo que se lleva a cabo la prueba sólida de igualdad de medias de Brown-Forsythe que se muestra en la tabla 15, encontrando diferencias significativas en la masa grasa en los distintos niveles de actividad, lo que indica que existe un par de grupos entre los que hay diferencias en la masa grasa.

**Tabla 15 Prueba sólida de igualdad de medias para la comparación de la masa grasa entre los distintos grupos de actividad física.**

Pruebas sólidas de igualdad de medias					
		Estadístico a	df1	df2	p
<b>GRASA (kg)</b>	Brown-Forsythe	3,657	3	22,151	,028

Se llevan a cabo las pruebas Post-Hoc para varianzas desiguales de Games-Howells y se observa que existen diferencias significativas entre los grupos “Muy activa” y “activa” y “Muy activa” y “Poco activa”, no existiendo diferencias entre “Muy activa” y “Vida sedentaria” como se muestra en la tabla 16.

**Tabla 16 Comparaciones múltiples de Games-Howell, cantidad de masa grasa en función del grado de actividad física subjetiva**

	Tipo de vida	Diferencia medias	p
<b>VIDA SEDENTARIA</b>	POCO ACTIVA	60.186	0,782
	ACTIVA	92.788	0,466
	MUY ACTIVA	142.175	0,164
<b>POCO ACTIVA</b>	VIDA SEDENTARIA	-60.186	0,782
	ACTIVA	32.603	0,479
	MUY ACTIVA	<b>8.1989*</b>	<b>0,007</b>

	Tipo de vida	Diferencia medias	p
<b>ACTIVA</b>	VIDA SEDENTARIA	-92.788	0,466
	POCO ACTIVA	-32.603	0,479
	MUY ACTIVA	<b>4.9387*</b>	<b>0,029</b>
<b>MUY ACTIVA</b>	VIDA SEDENTARIA	-142.175	0,164
	POCO ACTIVA	<b>-8.1989*</b>	<b>0,007</b>
	ACTIVA	<b>-4.9387*</b>	<b>0,029</b>

#### **4.2.1.2 Impacto de la masa grasa sobre los factores de riesgo cardiovascular**

En análisis de correlación de Spearman /Pearson según distribución de la variable, reflejado en la tabla 17, se observa que existe una correlación entre la masa grasa medida por los diferentes parámetros que ofrece la BIS y algunos de los factores de riesgo cardiovascular, como las cifras de colesterol HDL con las que guarda correlación negativa, y distintos parámetros del perfil glucémico con los que guarda correlación positiva. Cabe destacar también la correlación positiva entre ITG y velocidad de sedimentación globular, sin reproducirse en el resto de parámetros de medida de la cantidad de grasa, ni con otros marcadores inflamatorios como la ferritina ó la PCR. También se observa una débil correlación negativa entre proteinuria e ITG y % corporal de masa grasa.

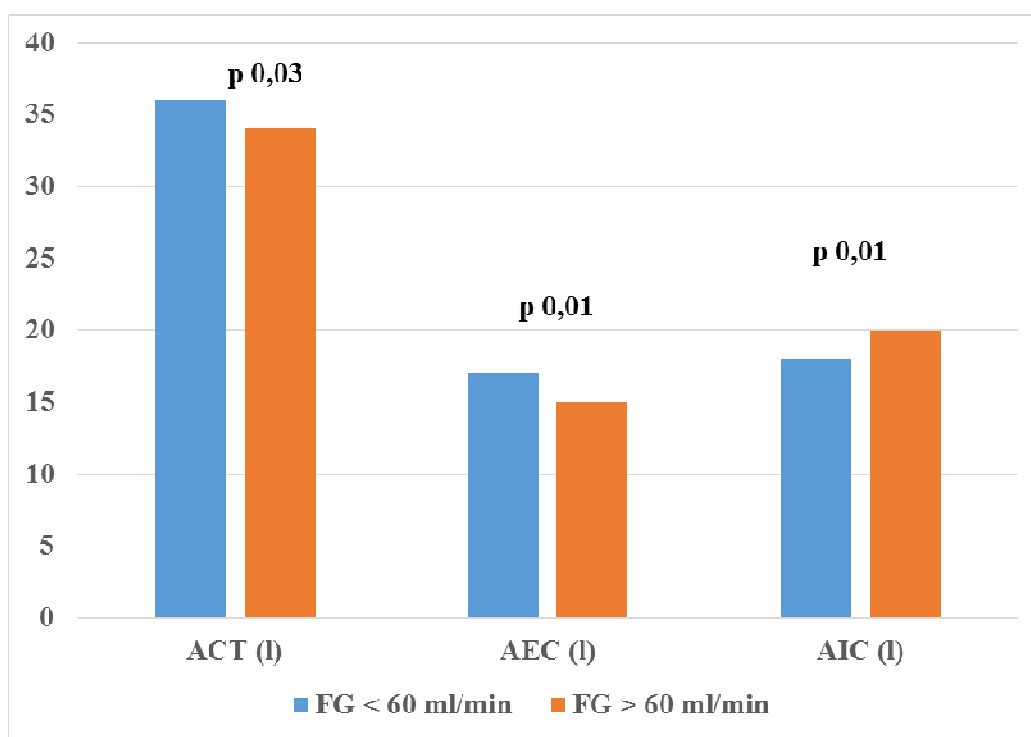
**Tabla 17** Correlaciones entre valores de estimación de grasa por BIE y factores de riesgo cardiovascular.

		<b>ITG(kg/m<sup>3</sup>)</b>	<b>Exceso de TG</b>	<b>Grasa (kg)</b>	<b>% MG</b>
<b>HDL</b>	Rho Sp	-,114	-,196**	-,150*	-,029
	p	,078	,002	,019	,656
<b>TG</b>	Rho Sp	,244**	,216**	,233**	,217**
	p	,000	,001	,000	,001
<b>VSG</b>	C.Pearson	,206*	0,152	0,174	0,197
	p	0,047	0,15	0,096	0,059
<b>I. HOMA</b>	Rho Sp	,294**	,217**	,283**	,244**
	p	,000	,004	,000	,001
<b>Insulina basal</b>	Rho Sp	,287**	,300**	,295**	,254**
	p	,000	,000	,000	,002
<b>Péptido C</b>	Rho Sp	,237**	,244**	,278**	,178*
	p	,003	,002	,001	,028
<b>Proteinuria</b>	Rho Sp	-,144*	-,099	-,120	-,165*
	p	,036	,154	,081	,016

#### **4.2.1.3 Factores que influyen en el estado de hidratación de nuestra muestra.**

##### **Asociación entre la función del injerto renal y el tratamiento para el mantenimiento del mismo con el estado de hidratación**

Como se muestra en la figura 20 en la comparación de medias por T-Student el ACT y el AEC son significativamente superiores en los pacientes con disfunción del injerto renal mientras el AIC es inferior en este subgrupo.

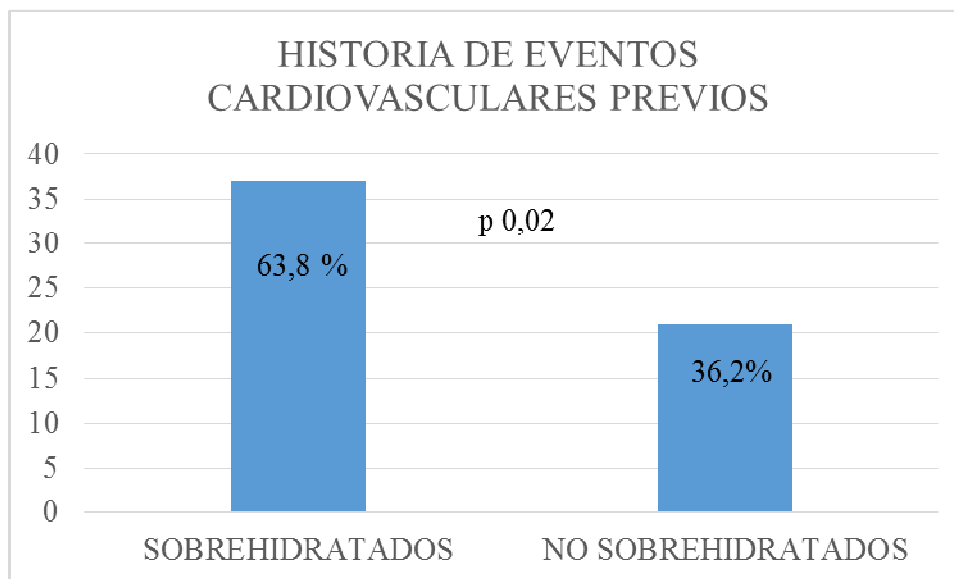


**Figura 20 Comparación de medias de parámetros de hidratación medidos por BIE en función de la presencia de disfunción del injerto renal (T-Student).**

No se encuentra correlación estadísticamente significativa entre la dosis de esteroides y los parámetros de hidratación.

Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros de sobrehidratación entre los pacientes que reciben tacrolimus y los que no.

Si observamos un mayor porcentaje de pacientes con historia de ECV previos entre los que se encuentran sobrehidratados ( $OH/AEC > 10$ ) con respecto a los que no, tal y como se muestra en la figura 21.



**Figura 21 Comparación entre la historia de eventos cardiovasculares previos entre sobrehidratados y no sobrehidratados (Chi cuadrado).**

#### **4.2.1.4 Impacto de la sobrehidratación en la situación cardiovascular**

En las figuras 22 a 25, observamos las correlaciones estadísticamente significativas encontradas entre las cifras de TAS y diastólica y los distintos parámetros de medida de sobrehidratación por bioimpedancia. La TAS se correlaciona con todos los parámetros de sobrehidratación, mientras que la TAD sólo lo hace con el agua intra y extracelular y su cociente, y además su correlación es llamativamente más débil que la que se observa entre la TAS y la sobrehidratación.

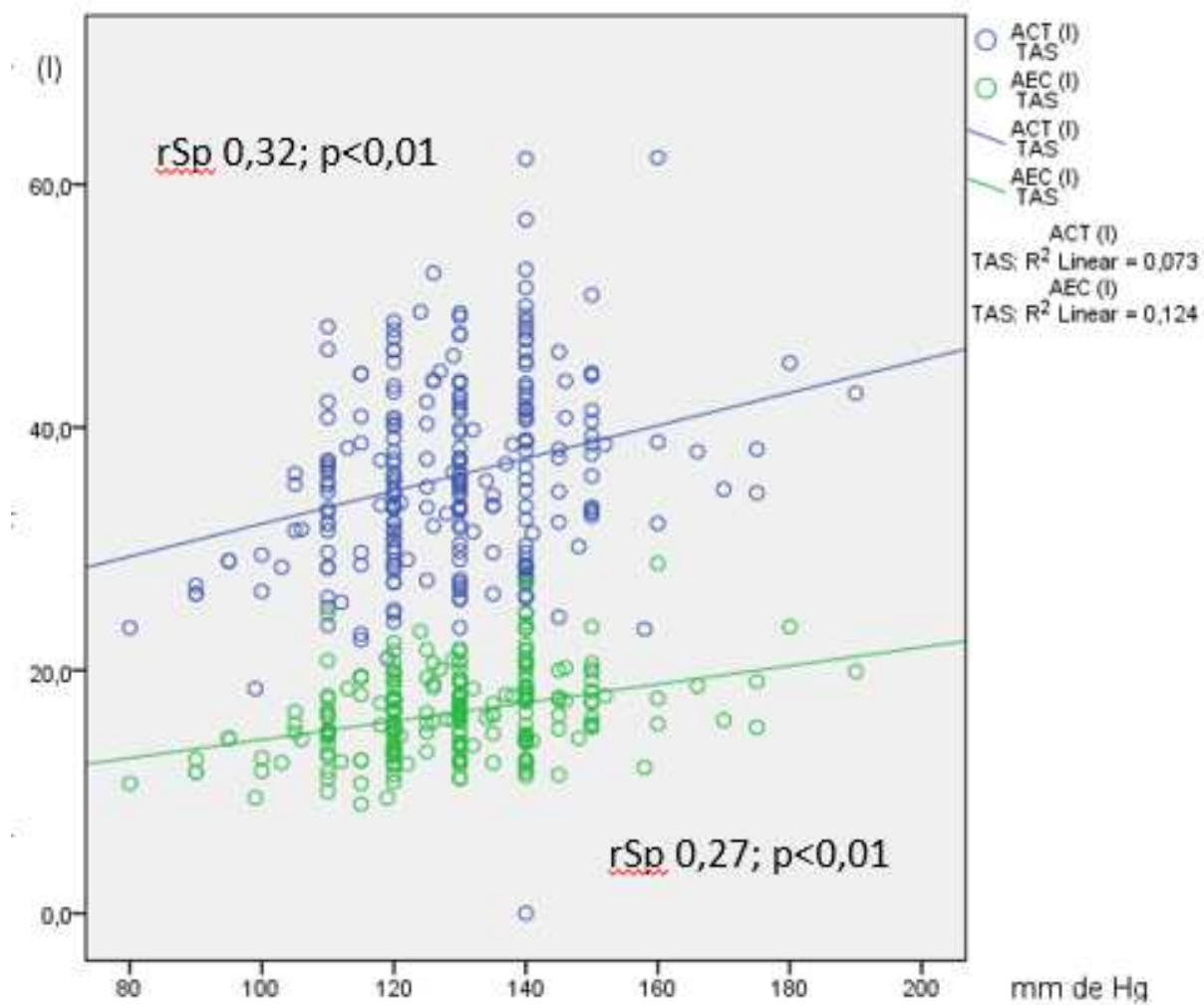
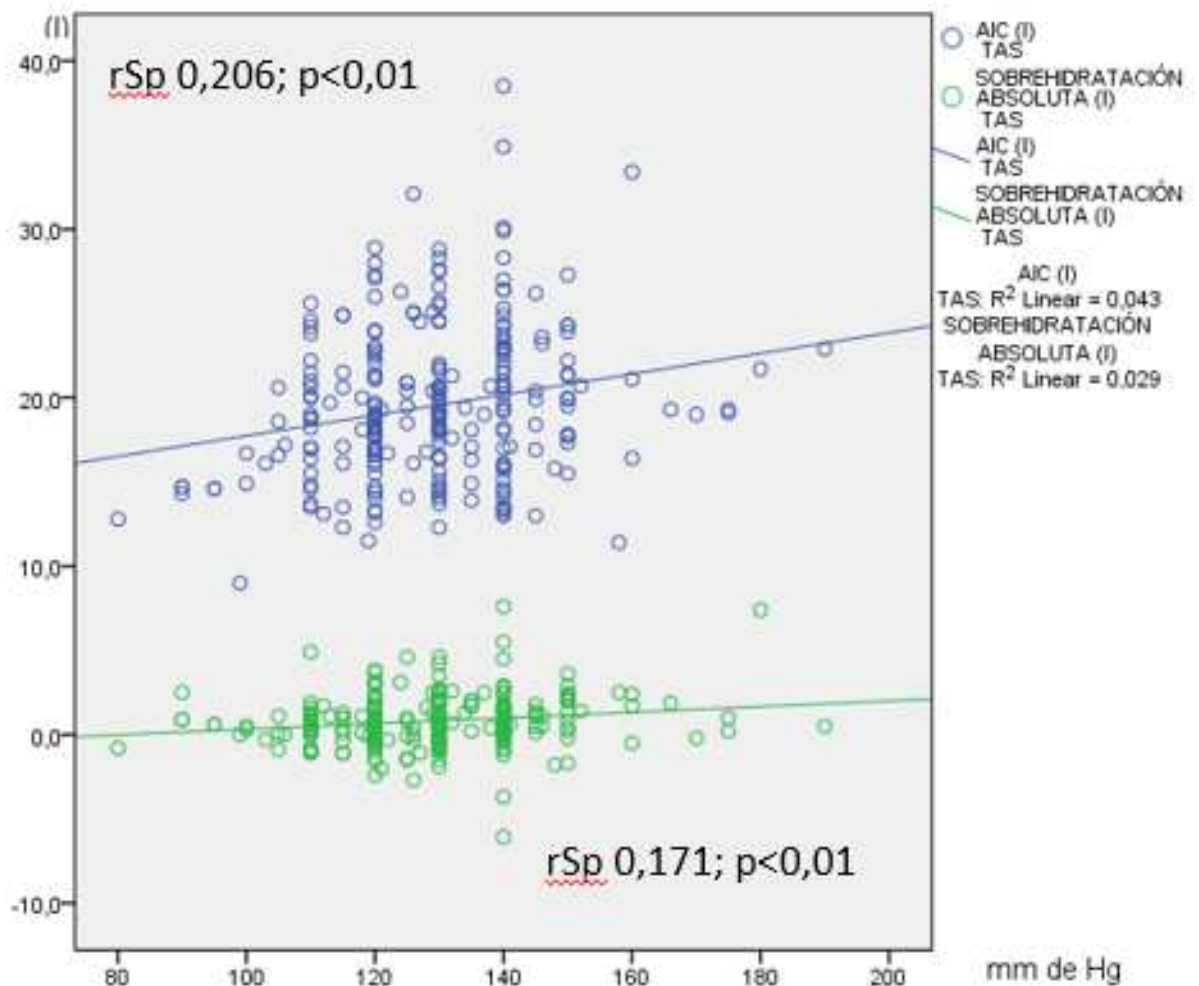


Figura 22 Correlación entre ACT y AEC con las cifras de TAS. (Spearman)





**Figura 23** Correlación entre AIC y sobrehidratación absoluta con las cifras de TAS. (Spearman).

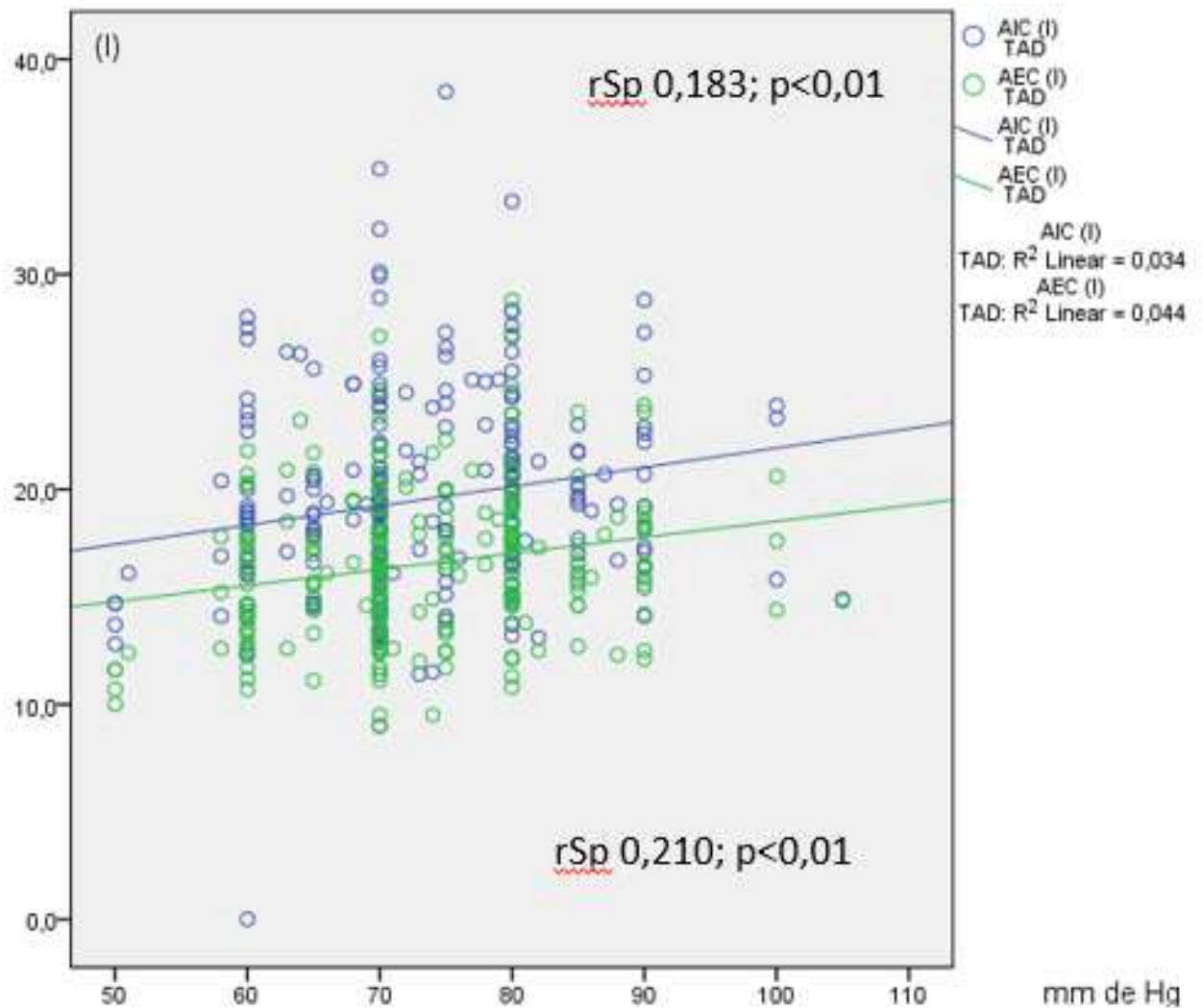


Figura 24 Correlación entre AIC y AEC con la TAD (Spearman).

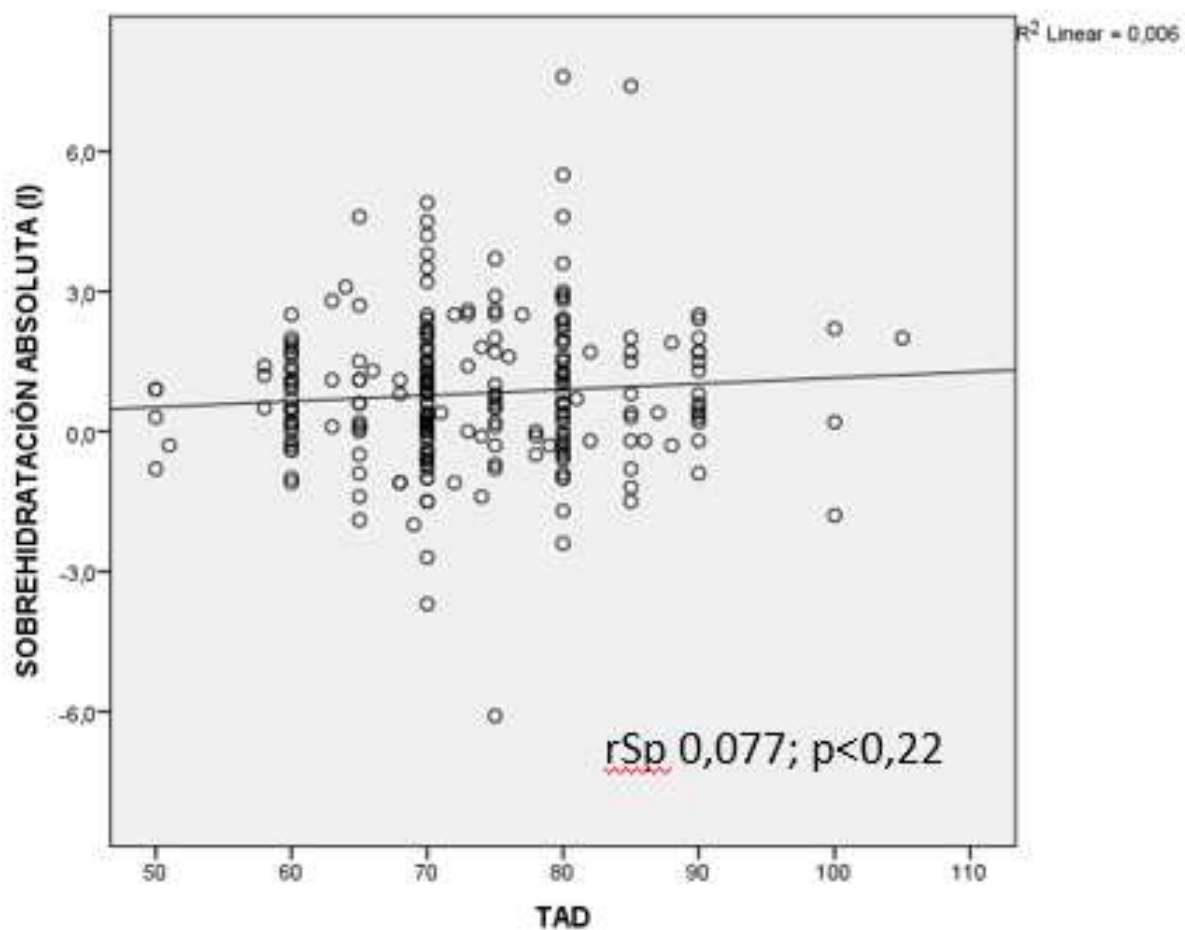
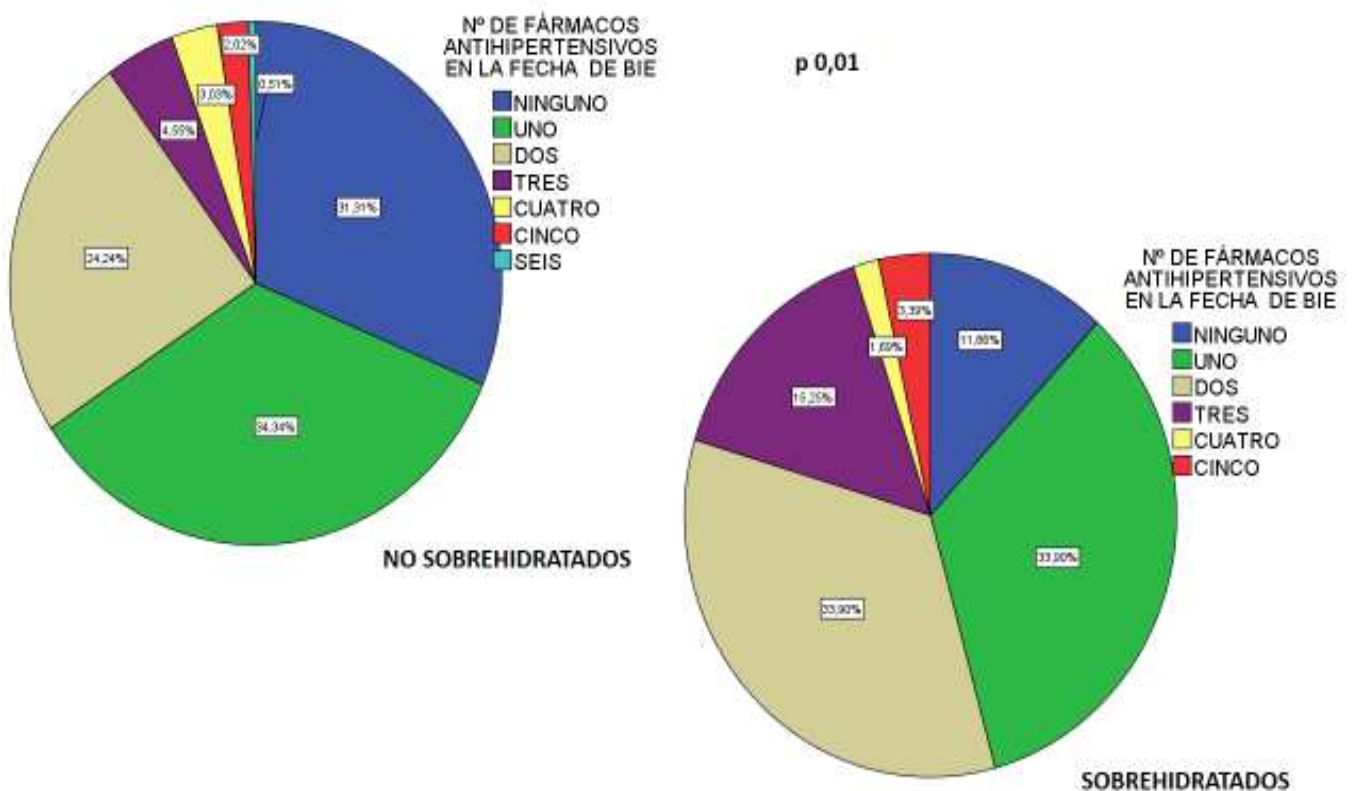


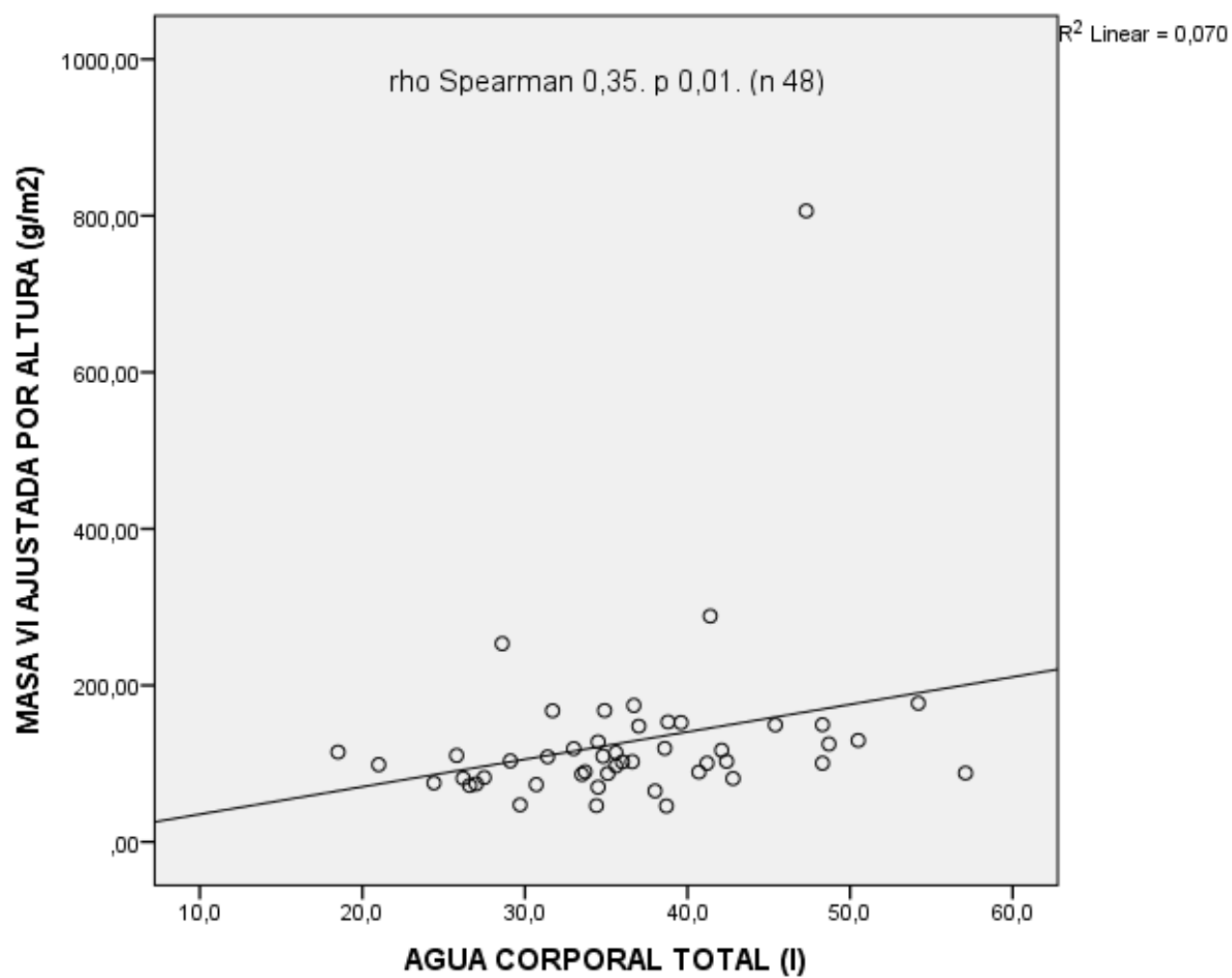
Figura 25 Correlación entre sobrehidratación absoluta y TAD. (Spearman).

Pese a estas correlaciones, y al hecho de que los pacientes sobrehidratados con mayor frecuencia reciben al menos un tratamiento antihipertensivo (Chi cuadrado,  $p$  0,01), tal y como se observa en la figura 26, no encontramos diferencias significativas entre los pacientes sobrehidratados y no sobrehidratados en cuanto al número de fármacos antihipertensivos recibidos al comparar medianas por el estadístico no paramétrico de comparación de medias U de Mann Whitney, dada la distribución anormal de la variable.

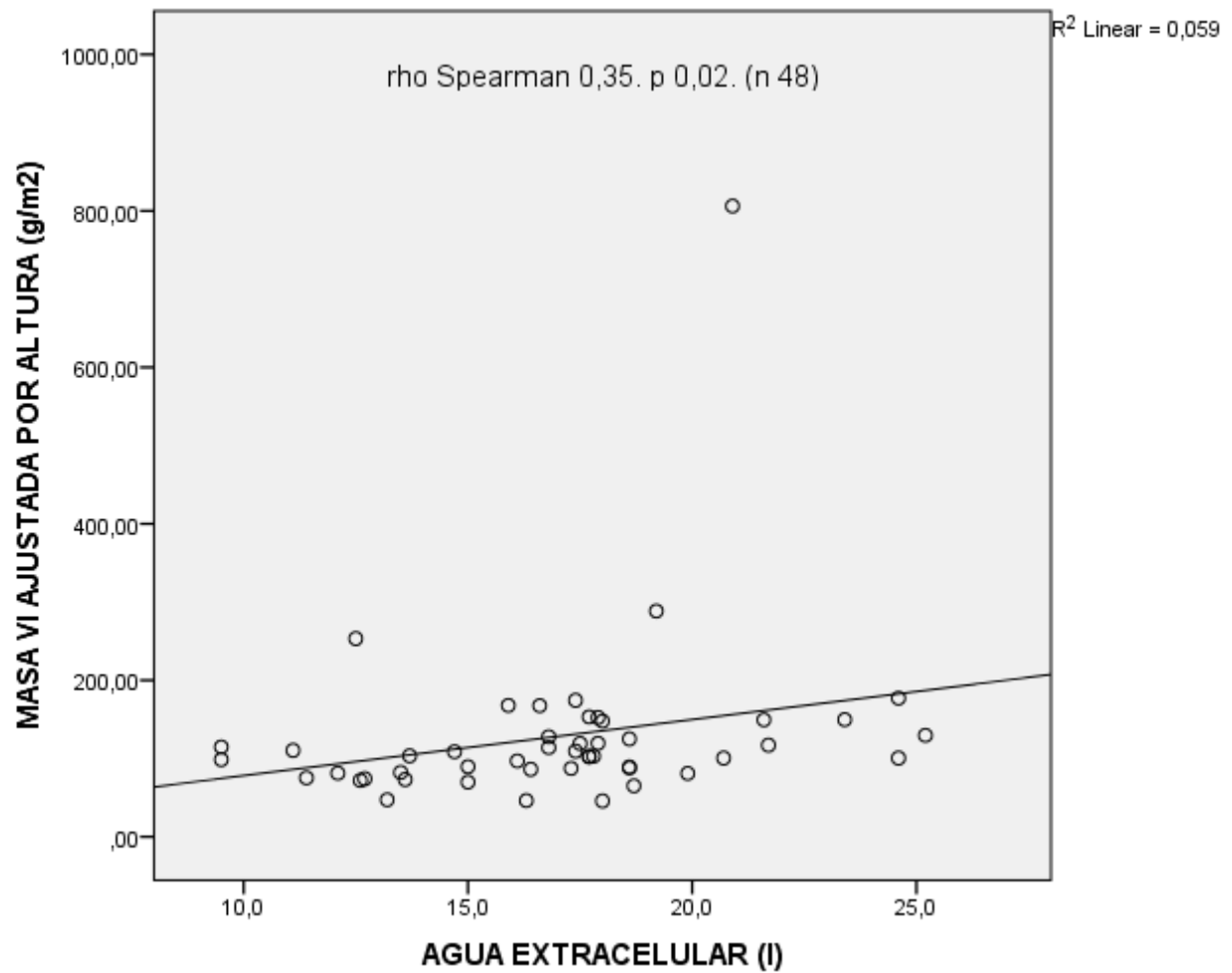


**Figura 26 Comparación del número de antihipertensivos que reciben los pacientes sobrehidratados y no sobrehidratados (Chi cuadrado).**

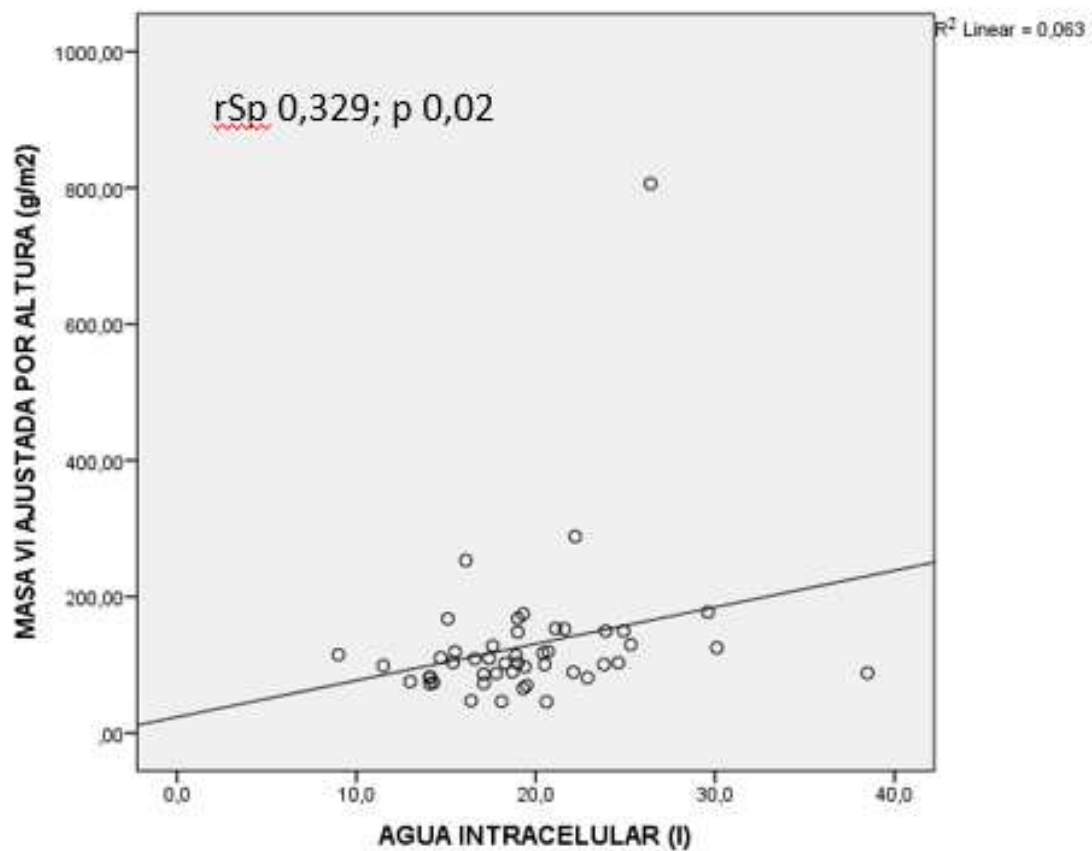
Al llevar a cabo las correlaciones entre los parámetros de hidratación y la masa ventricular izquierda se emplea el estadístico de correlación de Spearman, por tratarse la masa ventricular izquierda en el caso de nuestra muestra, de una variable cuantitativa de distribución no normal. Se observa una débil pero significativa correlación positiva entre el ACT, extracelular e intracelular y la masa ventricular izquierda, siendo los coeficientes de correlación  $r_{Sp}$  0,46,  $r_{Sp}$  0,47 y  $r_{Sp}$  0,43 respectivamente, y manteniéndose ésta correlación estadísticamente significativa pero aún más débil al ajustar la masa ventricular izquierda a la altura y sexo del individuo, tal y como se observa en las figuras 27 a 29..



**Figura 27** Correlación entre ACT por BIE y masa VI por ecocardiograma. (Spearman).



**Figura 28** Correlación AEC y MVI ajustada por altura y medida por ecocardiograma (Spearman)

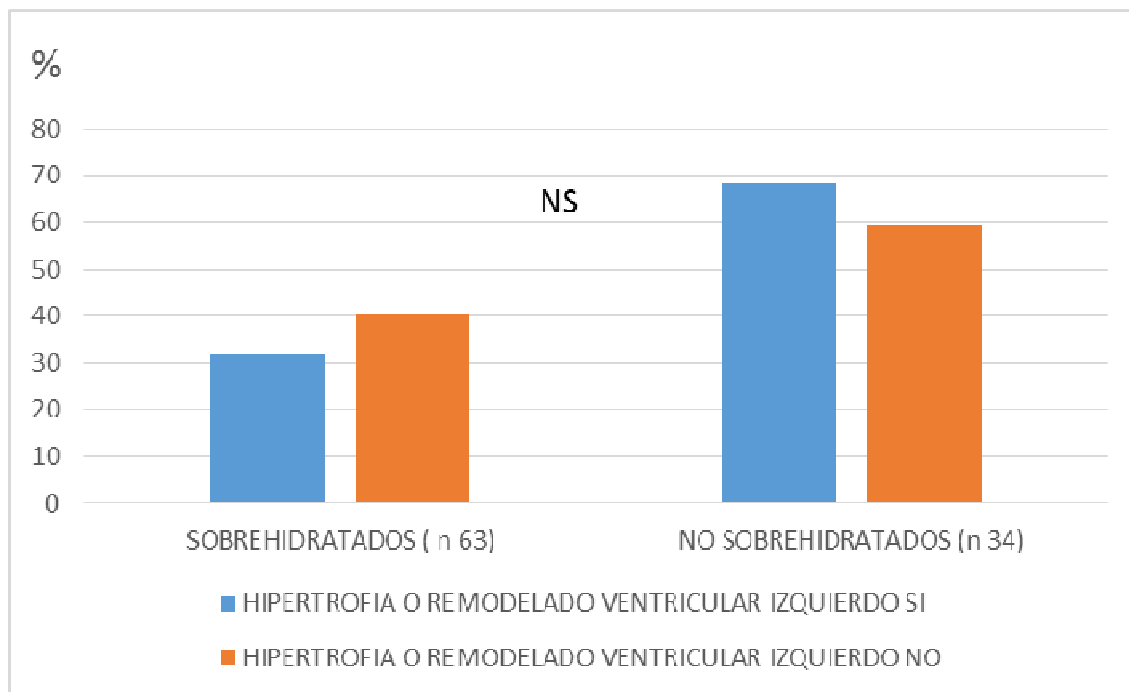


**Figura 29** Correlación AIC medida por BIE y masa VI ajustada por altura y medida por ecocardiograma.

En el análisis de Chi cuadrado, representado en la figura 30 no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la presencia de HVI ó bien remodelado sin hipertrofia ventricular entre los pacientes sobrehidratados y no sobrehidratados, observándose incluso un paradójico mayor porcentaje de pacientes con HVI ó remodelado ventricular que pacientes sin remodelado ni HVI en el grupo de no



sobrehidratados, sin que la diferencia con respecto al grupo de sobrehidratados sea estadísticamente significativa.



**Figura 30 Comparación entre porcentaje de pacientes con y sin hipertrofia ó remodelado VI entre los sobrehidratados y no sobrehidratados (Chi cuadrado)**

Para analizar la asociación entre los parámetros de sobrehidratación medidos por BIE y la función sistólica ventricular izquierda, llevamos a cabo un análisis de correlación de Spearman, por ser la FEVI una variable cuantitativa que no sigue la distribución normal. Observamos que no existe correlación entre la FEVI y las variables ACT, AEC, AIC, OH, ni % sobrehidratación.

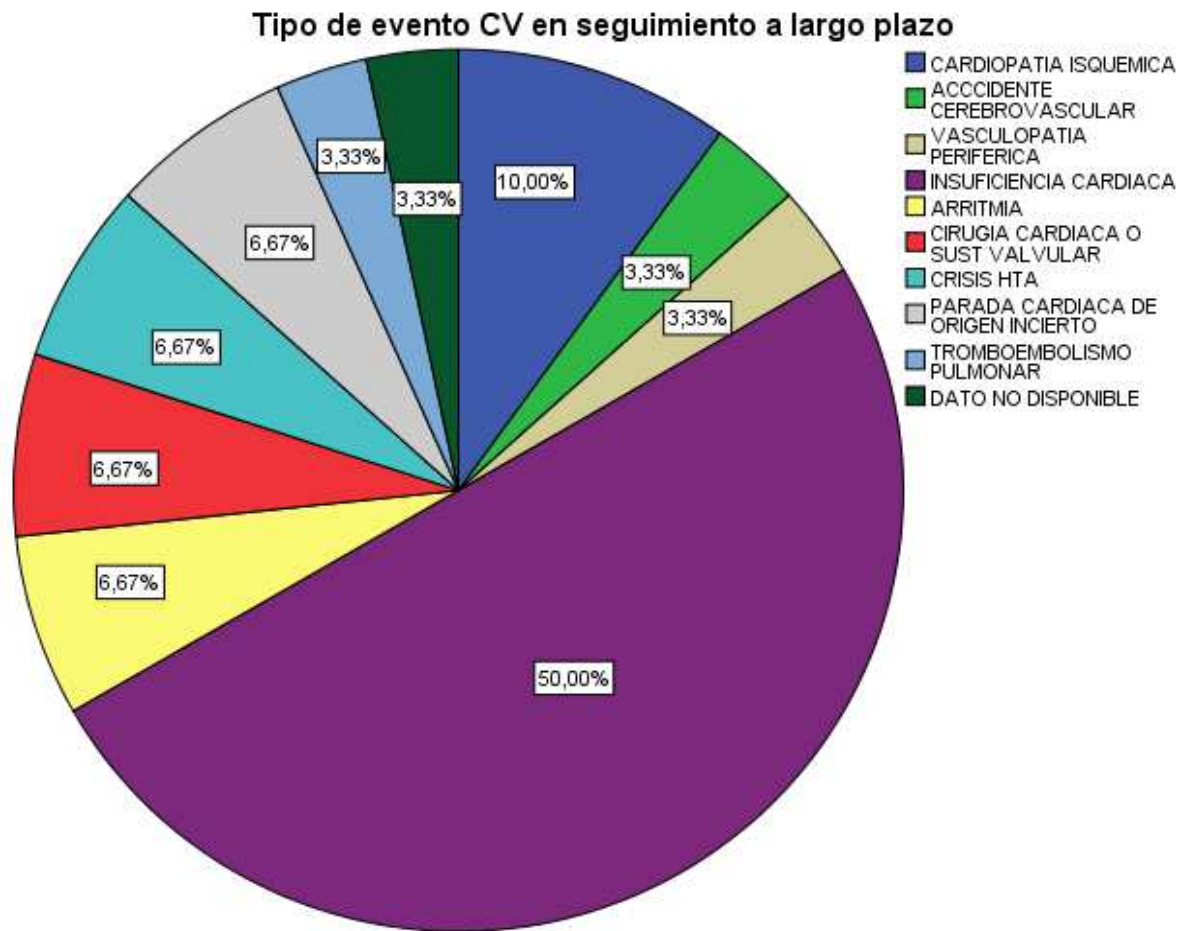
Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia o no de sobrehidratación en la presencia y grado de disfunción sistólica ni

diastólica ni la presencia y grado de dilatación del ventrículo izquierdo ni aurícula izquierda.

#### **4.2.2 Análisis de los eventos en el seguimiento longitudinal. Impacto de la composición corporal.**

##### **4.2.2.1 Eventos cardiovasculares**

Tan sólo 29 (11,5%) de los pacientes presentaron algún evento cardiovascular en el seguimiento a largo plazo. La figura 31 recoge el tipo de evento cardiovascular, siendo el más frecuente la insuficiencia cardiaca.



**Figura 31 Tipos de eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo de la población de estudio.**

#### **Características basales de los pacientes con ECV en comparación con los pacientes sin ECV:**

Observamos en el contraste de hipótesis al comparar a los pacientes con ECV y los que no los presentan a lo largo del seguimiento, que los afectados son en su mayoría varones, de mayor edad, con mayores cifras de TAS, peor función del injerto, mayor frecuencia de resistencia a la insulina y con mayor frecuencia antecedente de ECV previo.

En los pacientes con ECV predomina la enfermedad poliquística como causa de su ERC, mientras en el grupo sin eventos predomina la etiología glomerular.

**Tabla 18 Diferencias entre variables cualitativas entre individuos con y sin ECV**  
(Chi Cuadrado/Test exacto de Fisher)

Variable	EVENTOS CARDIOVASCULARES n (%)		p
	NO 233( 88,5)	SI 29 (11,5)	
<b>Varón</b>	125 (53,9)	24 (82,8)	0,030
<b>HTAS</b>	68 (29,3)	15 (53,6)	0,017
<b>ECV previos</b>	39 (17,8)	19 (73,1)	0,001
<b>FG &lt; 60 ml/min</b>	138 (60,8)	23 (85,2)	0,012
<b>Estadios de disfunción del injerto</b>			0,015
<b>Función conservada</b>	89 (39,6)	4( 14,8)	
<b>Estadio 3</b>	93 (41,3)	12 (44,4)	
<b>Estadio 4</b>	29 (12,9)	6 (22,2)	
<b>Estadio 5</b>	14 (6,2)	5 (18,5)	

Variable	EVENTOS CARDIOVASCULARES n (%)		
	NO 233( 88,5)	SI 29 (11,5)	p
<b>Causa de la ERC</b>			<b>0,016</b>
<b>No filiada</b>	28 (13,2)	1(3,4)	
<b>Nefroangioesclerosis</b>	17 (8)	1 (3,4)	
<b>Nefropatía diabética</b>	18 (8,5)	8 (27,6)	
<b>Glomerular</b>	70 (33,1)	5 (17,2)	
<b>Nefritis intersticial aguda</b>	5 (2,4)	3 (10,3)	
<b>Nefropatía intersticial crónica</b>	32 (15,1)	3 (10,3)	
	5 (2,4)	0	
<b>Uropatía obstructiva</b>	25 (11,8)	6 (20,7)	
<b>Enfermedad poliquística</b>	3 (1,4)	0	
<b>FRA postquirúrgico ó en contexto de FMO</b>	9 (4,1)	0	
<b>Otros síndromes congénitos</b>			
<b>Resistencia a la insulina</b>	159 (68,5)	12 (85,7)	<b>0,033</b>

En cuanto a los parámetros de hidratación medidos por bioimpedancia, son mayores todos los valores en el grupo con ECV, que presenta en posible relación con ello dado el método de medida (ver principios biofísicos de la BIE en el capítulo de introducción), mayor media de masa magra medida en kilos, sin que se encuentren diferencias no obstante, en masa grasa

**Tabla 19 Diferencias entre variables cuantitativas entre individuos con y sin ECV (T-Student / U-Mann Whitney)**

Variable	Eventos cardiovasculares .		
	Media ± DE/ Mediana (RIC)		
	NO	SI	p
Edad (años)	55,2 ± 15,39	67,45 ± 9,15	0,04
TAS (mm de Hg)	130 (120-140)	140 (121-143)	0,01
Agua extracelular /Agua intracelular	0,84 (0,77-0,90)	0,90 (0,85-1)	0,001
FG (CKD-EPI) ml/min	51,55 (34,5-73,05)	34,2 ( 16,6-52,4)	0,001
Masa magra (kg)	39,43 ±12,25	44,31 ± 13,42	0,05
% OH	3,3 (-1,2-8,6)	10,11 (4,4-15,7)	0,01
OH (l)	0,5 ( -0,2-1,5)	1,7 ( 0,85-3,1)	0,02

Variable	Eventos cardiovasculares .		
	Media $\pm$ DE/ Mediana (RIC)		
	NO	SI	p
AEC (l)	16,24 $\pm$ 3,21	19,27 $\pm$ 4,5	0,01
ACT (l)	35,46 $\pm$ 8,03	40,28 $\pm$ 8,98	0,003

En el análisis univariante se encuentran numerosos factores de riesgo de ECV, el sexo varón, la HTA, la edad, los ECV previos, la sobrehidratación medida por diversos parámetros y la mayor masa magra en relación con mayor sobrehidratación. Contrariamente a lo esperado, la mayor dosis acumulada de esteroides constituye un factor protector de eventos cardiovasculares.

**Tabla 20** Análisis univariante por regresión de Cox para eventos CV

	p	RR	IC
<b>Sexo (varón)</b>	0,007	3,75	1,430-9,830
<b>Edad (años)</b>	0,000	1,06	1,029-1,090
<b>HTA sistólica (mm de Hg)</b>	0,012	2,56	1,231-5,435
<b>TAS (mm de Hg)</b>	0,003	1,03	1,010-1,053
<b>Edad (años)</b>	0,000	1,06	1,029-1,090

	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>
<b>ECV previos</b>	0,000	9,86	4,141-23,46
<b>Dosis acumulada de esteroides (g)</b>	0,030	0,97	0,943-0,997
<b>FG (ml/min)</b>	0,001	0,97	0,957-0,988
<b>Disfunción del injerto</b>	0,019	3,55	1,229-10,280
<b>Pérdida del injerto</b>	0,000	8,38	2,851-24,653
<b>Agua corporal total (l)</b>	0,002	1,07	1,026-1,125
<b>Agua extracelular (l)</b>	0,000	1,25	1,135-1,376
<b>AEC/AIC</b>	0,000	566	39,033-8230
<b>AIC/AEC</b>	0,000	0,19	0,059-0,628
<b>OH (l)</b>	0,000	1,55	1,309-1,828
<b>OH&gt;1</b>	0,000	5,05	2,154-11,816
<b>OH/AEC (%)</b>	0,000	1,10	1,052-1,150
<b>OH/AEC &gt;10</b>	0,000	3,99	1,921-8,280
<b>OH/AEC &gt;15</b>	0,000	4,53	2,002-10,251
<b>Masa magra (kg)</b>	0,037	1,03	1,002-1,066



Al llevar a cabo el análisis multivariante ajustado para edad, sexo, FG y ECV previos, tan solo mantienen la significación estadística como predictores de ECV el haber tenido ECV previos y la sobrehidratación tanto absoluta como estimada en porcentaje con respecto al agua extracelular, presentando los pacientes un 34% más de riesgo de evento cardiovascular por cada litro de sobrehidratación absoluta con respecto a la normohidratación. Por el contrario a mayor filtrado glomerular menor riesgo de ECV.

**Tabla 21 Análisis multivariante por Regresión de Cox ajustado para edad, sexo, FG y ECV previos.**

	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>
<b>FG (ml/min)</b>	0,022	0,98	0,956-0,997
<b>ECV previos</b>	0,000	5,97	2,408-14,828
<b>OH (l)</b>	0,015	1,34	1,059-1,690
<b>OH/AEC (%)</b>	0,030	1,06	1,006-1,114

En vista de los resultados de la sobrehidratación absoluta en litros como factor predictor independiente de ECV, elaboramos una curva ROC que confirma su calidad como test diagnóstico de riesgo de ECV, y nos permite establecer un punto de corte en 0,85.

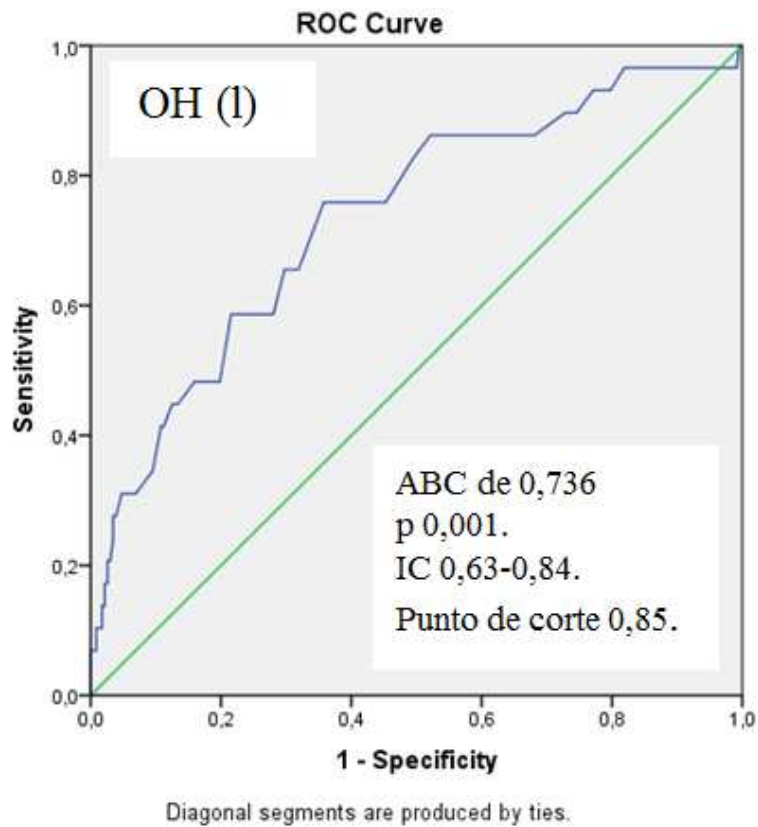
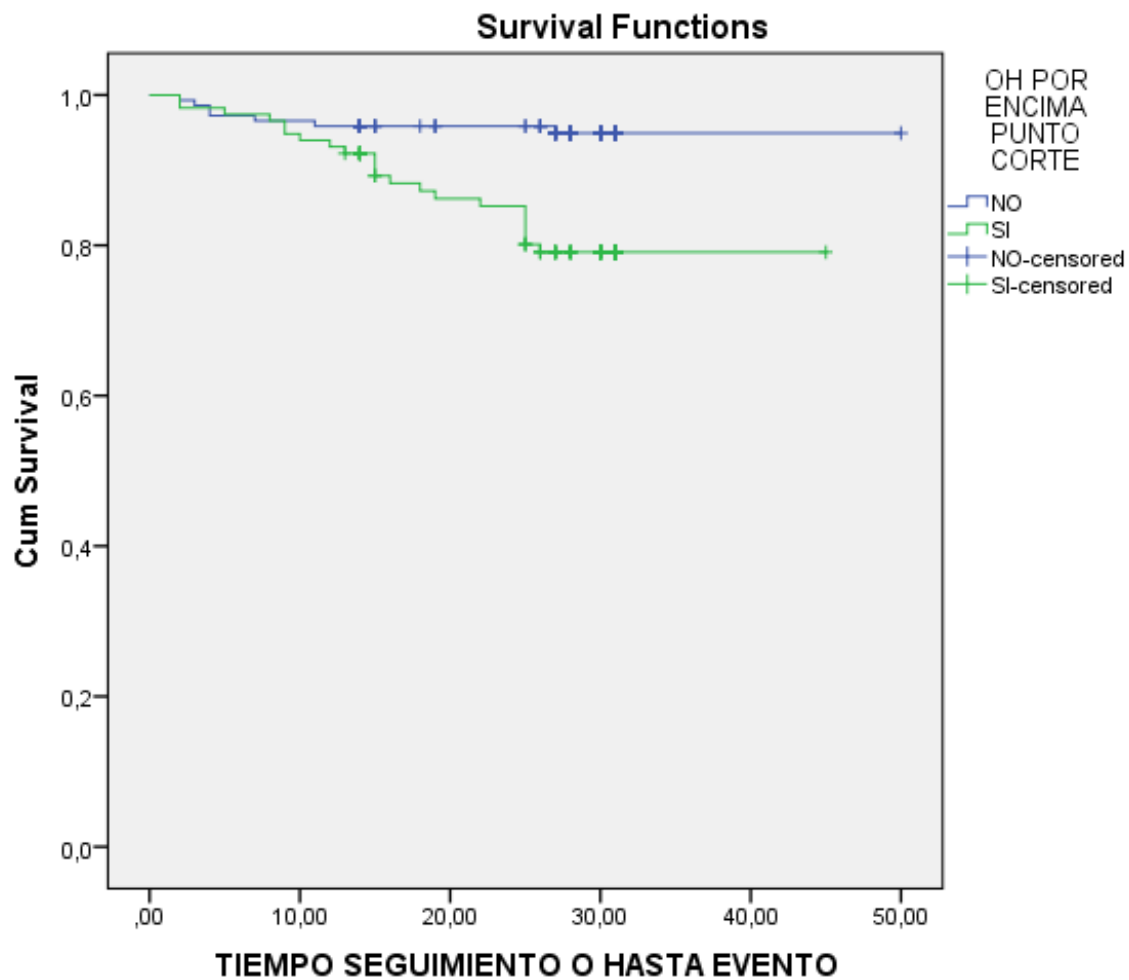


Figura 32 Área bajo la curva de sobrehidratación absoluta (OH) para eventos cardiovasculares.

Confirmamos este dato mediante una curva de supervivencia Kaplan Meier, censurando los pacientes que fallecen, en la que se observa una supervivencia libre de eventos significativamente mayor para los sujetos que no tienen OH > 0,85 (l). (Log Rank 9.p<0,001)



**Figura 33** Análisis de supervivencia libre de eventos cardiovasculares en función de la presencia de sobrehidratación absoluta (OH) por encima o por debajo del punto de corte según ABC (Kaplan-Meier).

Si bien ya en el análisis univariante del contraste de hipótesis (ver apartado 4.2.1.3) observábamos que tan sólo la función del injerto y los ECV previos presentaban influencia sobre el estado de hidratación, realizamos en este punto un análisis de regresión logística binaria multivariante para comprobar si alguno de los inmunosupresores o bien la disfunción ventricular constituyen factores de riesgo para presentar OH por encima del punto de corte para pérdida ECV, sin encontrar que ninguno de ellos presente asociación estadísticamente significativa con la variable a estudio.

#### **4.2.2.2 Pérdida del injerto**

Sólo 9 pacientes (3,4%) de los 262, precisaron reinicio de programa de TRS durante el seguimiento. No hemos registrado las causas de pérdida del injerto.

Los pacientes que pierden el injerto y reinician programa de TRS a lo largo del seguimiento están con mayor frecuencia hipertensos y sobrehidratados y como es lógico tienen un menor FG.

**Tabla 22 Diferencias en variables cualitativas en pacientes con y sin pérdida del injerto (Chi cuadrado/Test exacto de Fischer).**

Variable	PÉRDIDA DEL INJERTO n (%)		p
	NO 253 (96,6)	SI 9 (3,4)	
<b>HTAS (mm de Hg)</b>	<b>77 (30,4)</b>	<b>6 (66,7)</b>	<b>0,030</b>
<b>OH/AEC &gt;10</b>	<b>57 (22,5)</b>	<b>5(55,6)</b>	<b>0,037</b>

Variable	PÉRDIDA DEL INJERTO n (%)		
<b>OH/AEC &gt; 15</b>	<b>21 (8,3)</b>	<b>3 (33,3)</b>	<b>0,039</b>
<b>FG &lt; 60 ml/min</b>	<b>153 (62,2)</b>	<b>9 (100%)</b>	<b>0,028</b>

**Tabla 23 Diferencias entre variables cuantitativas en pacientes con y sin pérdida del injerto. ( U-Mann Whitney)**

Variable	Pérdida del injerto		
	Mediana (RIC)		
	NO	SI	p
TAS mm de Hg	130 (120-140)	145 (134-150)	0,015
AEC/AIC	0,86 (0,78-0,91)	0,89 (0,84-1,07)	0,050
FG (CKD-EPI) ml/min	51,51 (33,8-71,60)	32,5 ( 15,95-40,90)	0,005
% OH	4 (-0,96-9,6)	13,11 (7,32-18,39)	0,031
OH (l)	0,6 (-0,10-1,60)	2,4 (1,05-3,10)	0,012

En el análisis univariante observamos que la hipertensión sistólica, el tiempo trasplantado, la sobrehidratación absoluta y relativa , los eventos cardiovasculares

previos y por supuesto el peor filtrado glomerular, son factores predictores de pérdida del injerto.

**Tabla 24** Análisis univariante por regresión de Cox para pérdida del injerto.

	p	RR	IC
<b>Sexo (varón)</b>	0,559	1,51	0,377-6,029
<b>Edad (años)</b>	0,683	1,02	0,966-1,055
<b>Diabetes Mellitus</b>	0,957	1,05	0,149-7,491
<b>Eventos cardiovasculares previos</b>	0,157	2,58	0,694-9,619
<b>IMC</b>	0,847	1,01	0,891-1,151
<b>ACT(I)</b>	0,624	1,02	0,940-1,108
<b>AIC/AEC</b>	0,096	0,17	0,021-1,367
<b>ITG (Kg)</b>	0,858	0,99	0,878-1,114
<b>HTA sistólica</b>	<b>0,039</b>	<b>4,30</b>	<b>1,074-17,179</b>
<b>TAS (mm de Hg)</b>	<b>0,044</b>	<b>1,04</b>	<b>1,001-1,075</b>
<b>Tiempo total trasplantado</b>	<b>0,038</b>	<b>1,00</b>	<b>1,000-1,007</b>
<b>OH(I)</b>	<b>0,002</b>	<b>1,53</b>	<b>1,163-2,014</b>
<b>% OH/AEC</b>	<b>0,004</b>	<b>1,11</b>	<b>1,036-1,198</b>

	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>
<b>%OH/AEC&gt;10</b>	<b>0,029</b>	<b>4,34</b>	<b>1,165-16,167</b>
<b>FG (ml/min)</b>	<b>0,010</b>	<b>0,96</b>	<b>0,933-0,991</b>
<b>ECV</b>	<b>0,004</b>	<b>6,60</b>	<b>1,826-25,330</b>

Tras ajustar por edad, FG, TAS y tiempo trasplantado, la TAS, sobrehidratación absoluta y sus variables derivadas pierden su valor predictor de pérdida del injerto, conservándolo tan solo el tiempo trasplantado y el FG.

**Tabla 25 Análisis multivariante por regresión de Cox para pérdida del injerto.**

**Ajustado por edad, FG, TAS y tiempo trasplantado.**

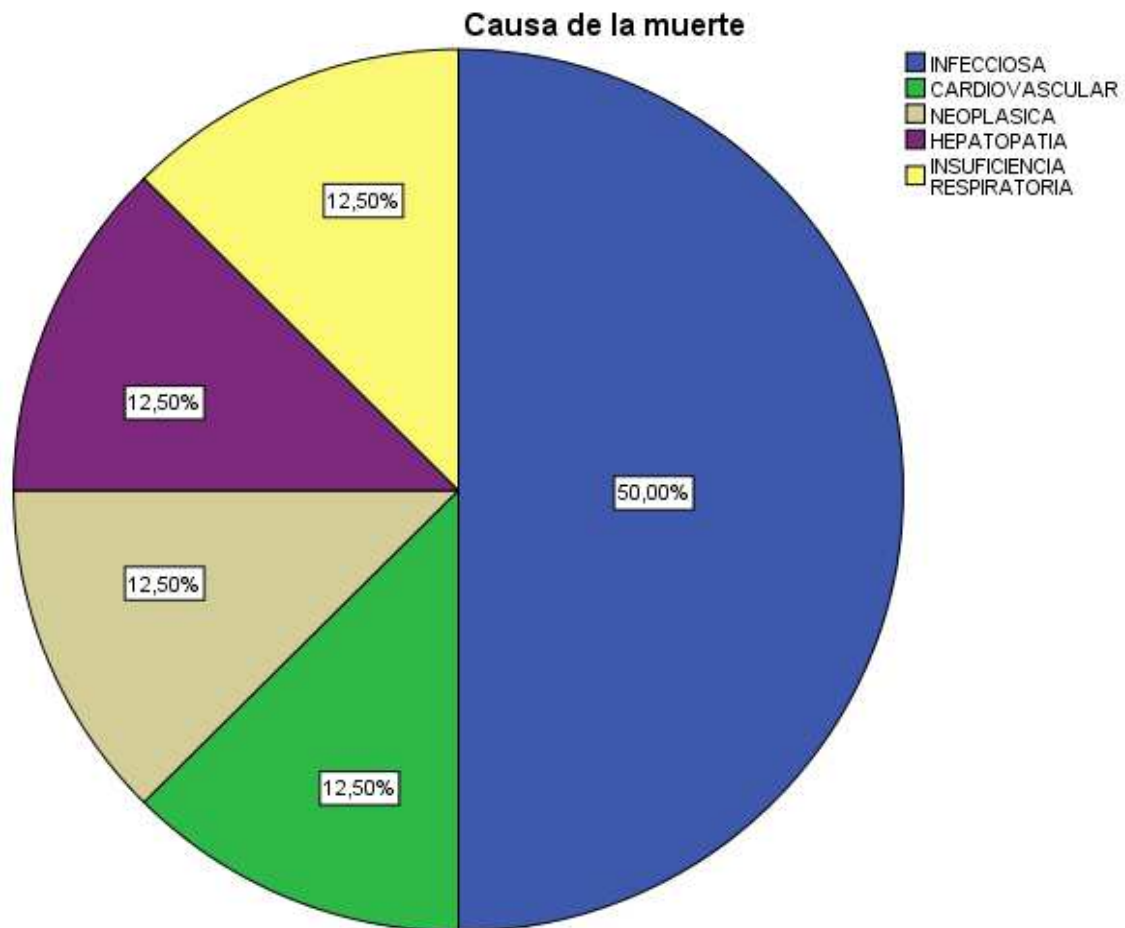
	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>
<b>Tiempo total trasplantado</b>	0,025	1,004	1,000-1,007
<b>FG (ml/min)</b>	0,014	0,93	0,893-0,987
<b>TAS (mm de Hg)</b>	0,190	1,031	0,985-1,078
<b>OH (l)</b>	0,105	1,402	0,932-2,107

Si bien ya en el análisis univariante del contraste de hipótesis (ver apartado 4.2.1.3) observábamos que tan sólo la función del injerto y los ECV previos presentaban influencia sobre el estado de hidratación, realizamos en este punto un análisis de regresión logística binaria multivariante para comprobar si alguno de los inmunosupresores o bien la disfunción ventricular constituyen factores de riesgo para presentar OH por encima del punto de corte para pérdida del injerto, sin encontrar que ninguno de ellos presente asociación estadísticamente significativa con la variable a estudio.



#### **4.2.2.3 Mortalidad**

Solamente 8 pacientes (3,1 %) fallecen durante el seguimiento, siendo la infecciosa la causa más frecuente de muerte, como se observa en la figura 34.



**Figura 34 Causas de la muerte en pacientes fallecidos durante el seguimiento.**

Los pacientes que mueren son más mayores con menos tejido graso y menos colesterol total, sin diferencias ni en otros parámetros del perfil lipídico ni en tejido magro ni sobrehidratación.

**Tabla 26 Diferencias entre los pacientes que fallecen y los que no. (T-Student/U-Mann Whitney)**

Variable	Eventos cardiovasculares .		
	Media ± DE/ Mediana (RIC)		
	NO	SI	p
Edad (años)	56,13 ± 15,21	71,61 ± 8,73	0,001
Índice de tejido graso (kg/m2)	10,01( 6,75-13,40)	5,3 (2,70-9,47)	0,027
Exceso de tejido graso (kg)	4,1 (0,80-7,41)	-0,45 (-3,45-2,2)	0,009
Grasa (kg)	20,53 ± 10,55	11,24 ± 7,62	0,014
Colesterol total	186 ,35 ± 38,1	158,38 ± 33,59	0,04

Al hacer un análisis de Regresión de Cox univariante para evaluar el impacto de las distintas variables en la mortalidad, observamos que la edad y los eventos cardiovasculares son lógicos factores de riesgo de mortalidad, constituyendo la masa grasa un factor protector.

Tabla 27 Análisis univariante por regresión de Cox para exitus.

	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>
<b>Sexo (varón)</b>	0,728	1,29	0,308-5,396
<b>Edad (años)</b>	<b>0,007</b>	<b>1,095</b>	<b>1,026-1,170</b>
<b>Tiempo en TRS (años)</b>	0,604	1,034	0,911-1,174
<b>Eventos cardiovasculares previos</b>	0,102	0,315	0,079-1,260
<b>Tiempo total trasplantado</b>	0,276	0,995	0,986-1,004
<b>Sobrehidratación absoluta OH (l)</b>	0,963	0,989	0,633-1,546
<b>Indice de tejido graso (kg/m2)</b>	<b>0,023</b>	<b>0,828</b>	<b>0,703-0,975</b>
<b>Indice de tejido magro (kg/m2)</b>	0,580	0,956	0,813-1,122
<b>Filtrado glomerular (ml/min)</b>	0,112	0,977	0,949-1,006
<b>Evento cardiovascular en el seguimiento</b>	<b>0,003</b>	<b>8,336</b>	<b>2,084-33,34</b>

Dado el escaso número de eventos ( n: 8) tan solo se incluyen en el modelo multivariante edad, ECV en el seguimiento e ITG, conservando su valor predictivo independiente como factor de riesgo de mortalidad la edad y los eventos cardiovasculares, siendo el ITG un factor protector.

**Tabla 28 Análisis multivariante por regresión de Cox ajustado para edad y ECV.**

	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC</b>
<b>Edad (años)</b>	0,042	1,083	1,003-1,170
<b>Evento cardiovascular en el seguimiento</b>	0,019	5,53	1,329-23,031
<b>Indice de tejido graso (kg/m2)</b>	0,016	0,825	0,704-0,965

## **Capítulo 5.**

# **DISCUSIÓN**

## **Capítulo 5: DISCUSIÓN**

### **5.1 RELEVANCIA DEL TRABAJO**

Este trabajo es el primero realizado hasta la fecha que englobe en una cohorte tan amplia de pacientes, el análisis de la composición corporal desglosado en compartimentos de masa magra y masa grasa y agua corporal, poniéndolo en relación con factores no solo clínicos y farmacológicos sino también objetivos y mensurables como los datos analíticos y los datos ecocardiográficos.

Nos enseña por ejemplo que si bien el tratamiento esteroideo tiene multitud de efectos secundarios a largo plazo, y efectos deletéreos sobre el perfil de riesgo cardiovascular, su reconocido efecto orexigénico no se traduce necesariamente en un incremento de masa grasa, o al menos, este efecto no es dosis dependiente ni acumulativo. Este hallazgo junto con el hecho de que ni la dosis acumulada de esteroides y ni la cantidad de masa grasa parecen asociarse a la aparición de eventos cardiovasculares, pérdida del injerto ó mortalidad, como tampoco lo hacen los parámetros antropométricos clásicos, hacen pensar que el riesgo cardiovascular de estos pacientes guarda relación con otros factores, posiblemente inflamatorios y/o inmunológicos, que exceden los objetivos de este estudio.

Confirmamos de modo objetivo que la disfunción del injerto renal, incluso cuando no es muy marcada, lleva aparejado un estado de sobrehidratación que se asocia con incremento de la tensión arterial, y eventos cardiovasculares durante el seguimiento. Este hallazgo abre el camino hacia estudios controlados en los que se compare la

sensibilidad de este método con la valoración clínica del estado de hidratación de los individuos para predecir la aparición de dichos eventos, y en su caso, establecer medidas de intervención para evitarlos.

## **5.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.**

### **5.2.1 Características generales de la población estudiada:**

#### **Edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal.**

Los pacientes de nuestra serie presentan unas características basales que difieren en algunos aspectos de las series publicadas hasta la fecha, si bien los estudios de composición corporal por bioimpedancia en trasplantados renales son escasos y heterogéneos, en su mayoría con menor tamaño muestral, por lo que las características poblacionales no son comparables.

En primer lugar, la media de edad en nuestro estudio es de  $57 \pm 15,2$  años, algo superior a la de la mayoría de los estudios de bioimpedancia en trasplante renal, que se sitúa en torno a 40 años [167], [72], [165]. Una posible explicación a estas diferencias con otros estudios es que en nuestro caso se trata de enfermos prevalentes en Consulta de Trasplante renal, mientras muchos de los análisis de composición corporal en trasplante renal se centran en los cambios que ésta sufre en el primer año postrasplante. No obstante, también existen algunos trabajos en los que la mediana de edad es de 51 años [45], e incluso trabajos de estudio de composición corporal por bioimpedancia en la etapa infantil [168] . Aunque no se trata de un análisis de composición corporal por bioimpedancia, recientemente se han publicado los resultados de un estudio epidemiológico poblacional para detectar los factores de disfunción del injerto en

trasplantados renales, siendo la media de edad muy similar a la de nuestro estudio, de  $55 \pm 12,9$  años [169]. Además, en el Registro Europeo se observa que en la mayoría de Comunidades Autónomas en España, la franja etaria de 45-64 años es la que se aglutinan la mayor parte de pacientes prevalentes trasplantados renales, por lo que podemos considerar nuestros resultados esperables, y reflejo de la población trasplantada renal de nuestro país [6].

En cuanto a la distribución por sexos, en nuestra muestra el 57,3% eran varones y el 42,7% mujeres, lo que concuerda con los datos globales de pacientes con ERC en tratamiento renal sustitutivo del Registro Español [2]. Los datos del Registro Europeo, desglosados por Comunidades Autónomas en España, reflejan sin embargo una mayor equiparación por sexos, incluso con una ligera predominancia del sexo femenino en prevalentes trasplantados en Comunidades como el País Vasco (64%), ó Cantabria (66%) [6]. En cambio, la mayoría de los trabajos específicamente dirigidos al estudio de la composición corporal por BIS en trasplantados renales, y ya citados en el párrafo previo, tienen como el nuestro una ligera predominancia del sexo masculino, reforzando la validez y comparabilidad de nuestros resultados.

En lo que se refiere a etiología de la insuficiencia renal, destaca en nuestro trabajo la predominancia de la enfermedad glomerular, seguida de la nefritis intersticial crónica y la enfermedad poliquística autosómica dominante. Existe un amplio estudio descriptivo que incluye 1000 trasplantados renales, en el que se reproduce el mismo orden de predominancia de las tres etiologías de la insuficiencia renal [170]. También el Registro europeo refleja una predominancia de las glomerulonefritis sobre otras causas de ERC en la mayoría de Comunidades Autónomas de nuestro territorio, seguida de la etiología



no filiada ó miscelánea y la nefropatía diabética [6], que sin embargo es la etiología predominante en el registro americano [171].

### **5.2.2 Factores de riesgo cardiovascular de la población estudiada**

Los factores de riesgo cardiovascular en nuestra población se distribuían de forma similar aunque no idéntica, a lo observado en otras cohortes de trasplantados renales. Así el 16% de los pacientes eran diabéticos frente a un 22% en una amplia cohorte de trasplantados españoles [168].

La hipertensión sin embargo, es superior en nuestro caso ( 92,4% ) que en el mencionado estudio (80,2%), y otros similares [172] , probablemente por haberse recogido como hipertensos todos los pacientes que presentaran cifras de TA  $\geq 130/85$  o bien recibieran fármacos antihipertensivos, existiendo pacientes que los recibían como antiproteinúricos aun teniendo cifras normales de presión arterial. Así, el 88,5% de los pacientes recibía antihipertensivos , sirviendo el número de ellos como parámetro objetivo para la valoración de la hipertensión como variable de riesgo cardiovascular asociada a la sobrehidratación y al exceso de masa grasa.

En la cohorte española previamente mencionada [168] el 28 % de los pacientes eran obesos, frente a un 17,6% en nuestro caso. Pese a este bajo porcentaje de obesos (IMC > 30) en nuestra serie, un 28 % de los pacientes reunían criterios de síndrome metabólico. Esta disociación bien puede ser reflejo de la mayor adiposidad central de los pacientes trasplantados renales, que es el parámetro que se incluye en los mencionados criterios, no así el IMC. Otros trabajos en trasplantados renales muestran una prevalencia de síndrome metabólico por criterios ATP III similar , del 26,1 % en 302 trasplantados

asiáticos seguidos prospectivamente durante 2 años postrasplante [173] , o bien superior, del 45,8% en 170 trasplantados turcos [174] ó 61,3% en 69 pacientes checos [175]. Esta prevalencia superior podría deberse o bien a razones sociosanitarias, o bien a un mayor tiempo postrasplante ( 3 años) , en este último estudio.

En cuanto a la actividad física, cabe destacar que la forma en que la hemos valorado, mediante una escala de valoración subjetiva implica ciertos sesgos y hace los resultados difícilmente comparables con los obtenidos por otros trabajos en los que se valora por escalas validadas, y se mide objetivamente la capacidad de ejercicio por dinamometría o cicloergometría, comprobando que la capacidad de ejercicio en estos pacientes es tan limitada como la de los pacientes en hemodiálisis [176], por lo que se encuadraría en el apartado “Poco activa” de nuestra encuesta en la que sin embargo se autodefinen el 21,47% de nuestros pacientes, contestando la mayoría ( 53,4%), que mantienen una “Vida activa”.

El porcentaje de pacientes con historia previa de eventos cardiovasculares en nuestro estudio ( 23,7%), es idéntica a la observada en otra cohorte de trasplantados renales de tamaño muestral y edad media similar a la nuestra [176]. En esta cohorte se observa que la presencia de eventos cardiovasculares previos al trasplante constituye un importante predictor de eventos cardiovasculares postrasplante con un HR: 2.06 (1.06-4.03), p 0.03, resultados paralelos a los que hemos obtenido nosotros.

#### **Medicación inmunosupresora recibida por la población de estudio.**

La gran mayoría de los pacientes de nuestro estudio recibían ó habían recibido con anterioridad un régimen inmunosupresor que incluía inhibidores de calcineurina,

principalmente tacrolimus ( 61,6%), acorde con los estándares de inmunosupresión reconocidos por la comunidad trasplantadora hasta el momento, por tratarse de fármacos con demostrada eficacia en la disminución del rechazo agudo [177]. Sin embargo, la tendencia actual es hacia su minimización por su nefrotoxicidad, así como su reconocida contribución al desarrollo de diabetes, dislipemia, hipertensión y estrés oxidativo, conducentes a morbilidad cardiovascular [178]. Para ello se recomienda el empleo a dosis plenas del antimetabolito micofenolato, o bien antiproliferativos como everolimus ó sirolimus [178]. La mayoría de los pacientes de nuestra cohorte recibía tratamiento adyuvante con micofenolato de mofetilo (67,3%), y en menor porcentaje con everolimus ( 27,6%) y azatioprina (15,8%). En muchos de estos últimos pacientes el tratamiento con azatioprina como inhibidor de la síntesis de DNA, había sido ya sustituido siguiendo las tendencias de la comunidad trasplantadora, por el empleo de micofenolato de mofetilo, con mayor eficacia en la prevención del rechazo, junto a mayor tolerabilidad [179]. También los esteroides constituyen un elemento promotor de riesgo cardiovascular en los pacientes trasplantados renales, por lo que son múltiples los trabajos que tienden a su suspensión precoz [180] e incluso los obvian en el régimen inmunosupresor con el apoyo de inducción más potente con anticuerpos monoclonales . Tal y como recoge una extensa revisión de los estudios al respecto publicada en 2009 por un J.Pascual y cols. [181], las estrategias libres de esteroides o con retirada precoz de los mismos llevan aparejado un descenso de los eventos cardiovasculares, en relación con reducción de las cifras de tensión arterial, colesterol , e incidencia de diabetes, siendo mejor el pronóstico global del paciente y del injerto, pese al mayor riesgo asociado de rechazo agudo en ausencia de tratamiento esteroideo, que se reproduce en la

mayoría de los trabajos. De cara a contabilizar objetivamente el riesgo cardiovascular atribuible al impacto de los esteroides en los pacientes de nuestra serie, recogimos la dosis total de esteroides recibida hasta el momento de la determinación por BIS, siendo la mediana de 15,6 (5,1-30 ) gramos. Sin embargo, y en contraste con los trabajos que se acaban de mencionar, no encontramos influencia alguna en nuestra población del tipo de inmunosupresión recibida sobre la composición corporal ó el riesgo cardiovascular ni siquiera en función de la dosis de esteroides. Se precisaría un estudio específico para comprobar los resultados relativos a menor masa grasa con el tratamiento con everolimus ó azatioprina.

### **5.2.3 Composición corporal de la población estudiada**

#### **Parámetros antropométricos.**

Los parámetros antropométricos de los pacientes incluidos en nuestro estudio (IMC  $26 \pm 4,9$ ; IC  $1,3 \pm 0,1$ ) están en línea por los descritos por otros grupos, si bien en la mayoría de los trabajos se describen los datos antropométricos de poblaciones concretas de trasplantados renales con tiempo homogéneo postrasplante, habitualmente cercano a un año, lo que explica que los valores de IMC e IC sean inferiores en estos trabajos que en el nuestro. Así por ejemplo Marcen incluye a 1000 pacientes que reciben trasplante renal consecutivamente , observando en ellos un IMC de  $23,7 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup> en el momento del trasplante, con incremento variable del mismo en el seguimiento al año [170]. Algo similar observa el grupo de Jezior en 480 trasplantados renales en los que el IMC medio al año de seguimiento alcanza 25,9 kg/m<sup>2</sup> [182]. En

una serie más reducida (n:50) se observa un IMC de  $22,7 \pm 2,3$  kg/m<sup>2</sup>, y un IC de  $0,87 \pm 0,05$ , probablemente inferior en este caso por tratarse de pacientes asiáticos [72].

### **Composición corporal estudiada por bioimpedancia**

En cuanto a los parámetros de hidratación, consideramos sobrehidratados, en base a trabajos previos de nuestro grupo a aquellos pacientes con un porcentaje de sobrehidratación ajustado al agua extracelular (OH/AEC) del 10% [64]. El 23,7% de los pacientes presentaban estas características. Sin embargo, existen trabajos en los que la condición de sobrehidratado corresponde a un cociente OH/AEC superior a 15% , correspondiente al cuartil superior de hidratación en el que se observa un incremento de la mortalidad por todas las causas [183]. Si nos regimos por este valor solo el 9,2% de nuestros pacientes de nuestro estudio se considerarían sobrehidratados. Dado que los mencionados trabajos están realizados en pacientes en hemodiálisis, siendo esperable menor sobrehidratación en pacientes trasplantados, hemos seguido el criterio más restrictivo. Existe un trabajo que específicamente describe el estatus de sobrehidratación y las consecuencias de la hipervolemia en 123 pacientes prevalentes trasplantados renales, alcanzándose un 30% de pacientes sobrehidratados. Este mayor porcentaje puede deberse a que los autores consideraron sobrehidratados a aquellos con un porcentaje superior al 7% [184]

Si comparamos nuestros resultados de agua corporal total, agua extracelular y agua intracelular (ver tabla 3) con los obtenidos por Sezer en un trabajo similar al nuestro pero con menor tamaño muestral (n: 80) , observamos que nuestra cohorte presenta una media menor de agua corporal total y extracelular, con mayor agua intracelular,

tomando como referencia al grupo de pacientes de dicho trabajo con una función del injerto similar a la media de nuestra cohorte [185] .Sin embargo, existe otra cohorte de 45 pacientes prevalentes trasplantados renales, que presentaban valores ligeramente inferiores de agua corporal total que la media de nuestros pacientes, pero con agua extracelular ligeramente superior siendo menor el agua intracelular que el que presentan nuestros pacientes, del mismo modo que en el trabajo anterior [73]. Este hecho va de la mano del mayor valor de masa magra absoluto y en porcentaje que presentan los pacientes de nuestro trabajo, reflejo de un buen estado nutricional y factor a tener en cuenta en los resultados que obtenemos en el contraste de hipótesis.

Esta premisa no se cumple si comparamos nuestro trabajo con la cohorte de pacientes asiáticos [72] , que presentan mayor masa magra y menor masa grasa que nuestros pacientes , probablemente por factores constitucionales así como por tratarse, a diferencia de lo que ocurría con los trabajos que se acaban de mencionar , de pacientes en el primer año postrasplante.

#### **5.2.4 Datos ecocardiográficos de la población estudiada**

La mayoría de los trabajos referidos a ecocardiografía en trasplante renal recogen los datos ecocardiográficos previos al trasplante, relacionándolos con eventos cardiovasculares tras el mismo [73], [186], [187], [188], y no hemos podido encontrar estudios de series tan grandes de trasplantados renales que ofrezcan datos de ecocardiografía en el postrasplante, siendo éste uno de las características diferenciales que convierte a nuestro estudio en novedoso y completo, aun aunque no se disponga de

datos de ecocardiograma en la totalidad de los pacientes estudiados. Este hecho no obstante, obliga a interpretar con precaución nuestros resultados.

Encontramos un elevado porcentaje (61,9% ) de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda o bien remodelado miocárdico. Este porcentaje es superior al detectado en un trabajo que compara los parámetros ecocardiográficos de 36 trasplantados renales con controles pareados en etapa prediálisis, detectando en el primer grupo un 33% de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda [189]. Esta diferencia con nuestros resultados podría deberse a causas técnicas y a la variabilidad interobservador (ya que se ha recogido este parámetro según el diagnóstico del ecocardiografista ) , si bien se confirma que en nuestro caso la media de masa ventricular izquierda es superior ( $128 \pm 110 \text{ kg/m}^2$ ), que en el mencionado estudio en el que es tan sólo de  $105 \pm 25 \text{ kg/m}^2$  . Datos algo más similares a los nuestros se obtuvieron en el seguimiento a 3 años de una serie de 165 trasplantados renales, en los que se observó un descenso del porcentaje de pacientes con HVI de 66 a 56 % del primer al tercer año postrasplante, con una masa ventricular izquierda media en ese momento incluso superior a la nuestra ( $132,9 \pm 37,6 \text{ g/m}^2$ ) [190], también observada en otros trabajos en el primer año postrasplante [191]. Sólo 4,9 % de nuestros pacientes presentaba una FEVI inferior a 50 mm Hg, cifra superior a la descrita por el grupo del doce de Octubre en una amplia cohorte de trasplantados renales, en la que sólo el 2% presentaban dicha alteración [192], siendo esta diferencia contraria a lo esperable por tratarse en este estudio a diferencia del nuestro, de datos ecocardiograficos recogidos con anterioridad al trasplante renal, tras el cual algunos autores han objetivado mejoría de la sobrecarga de ventrículo izquierdo

[190] , [193], [191], si bien , estudios con resonancia magnética no corroboran esta regresión [194].

#### **5.2.5 Datos analíticos de la población estudiada**

Al no tratarse de una población seleccionada, los datos analíticos relativos a función renal, perfil lipídico , parámetros inflamatorios y perfil glucémico son heterogéneos y en los dos últimos casos no disponibles universalmente, como limitación inherente a un estudio observacional. Sin embargo, cabe destacar que la media de los valores del conjunto de individuos para las distintas variables, salvo el índice HOMA y la función renal se corresponden con valores normales, lo cual puede influir en la baja incidencia de mortalidad y eventos cardiovasculares. Este hecho puede hacer que los resultados derivados de este estudio no sean extrapolables universalmente a la población trasplantada renal. En lo relativo a función renal, la media de creatinina y FG ponen de manifiesto que estamos ante una población con disfunción leve del injerto, lo cual explica la baja incidencia de reinicio de tratamiento renal sustitutivo. Destaca sin embargo en nuestros resultados los elevados valores del índice HOMA, que se ha descrito como importante predictor del desarrollo de diabetes postrasplante [195], en contraste con los valores normales medios de Hb glicada y glucemia. Este hecho junto a la presencia de un 21.7 % de pacientes con valores elevados de insulina basal, hace sospechar que nos encontramos ante una población en la que un elevado porcentaje de pacientes no han desarrollado aun diabetes postrasplante, pero previsiblemente la desarrollarán en un futuro.



### **5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS POR HIPÓTESIS DE ESTUDIO**

#### **5.3.1 Factores asociados y consecuencias del exceso de masa grasa**

##### **Comparativa masa grasa entre trasplantados renales y población general**

Observamos que los pacientes trasplantados renales presentan una mayor cantidad de tejido graso que la población general. Este hecho reproduce lo observado por otros autores que evalúan la evolución de la masa grasa medida por bioimpedancia a lo largo del primer año postrasplante observando ya en ese momento incremento significativo de la misma [164], [196] y atribuyéndolo al efecto de la medicación inmunosupresora y a un mayor apetito tanto derivado de la misma como de la resolución del estatus urémico, particularmente en aquellos pacientes que no recibieran dosis suficientes de tratamiento renal sustitutivo. En nuestro caso no se dispone de determinaciones seriadas de la composición corporal ni de registros de sus modificaciones con las modificaciones de tratamiento, por lo que hemos de interpretar los resultados con precaución.

##### **Correlación entre masa grasa medida por BIS con IMC e IC**

Como era esperable, constatamos correlación positiva estadísticamente significativa entre el ITG y el IMC, así como entre el ITG y e IC. Estos datos son concordantes con lo publicado en población no trasplantada [197], [198], pero no encontramos su confirmación en series de pacientes trasplantados por lo que consideramos nuestro estudio novedoso para corroborar esta hipótesis en esta población, y establecer la

fortaleza de la asociación entre ITG e IC que resulta ser inferior que la existente entre ITG e IMC.

**Correlación entre la dosis de esteroides recibida y los parámetros de composición corporal , perfil lipídico y perfil glucémico.**

En contra de lo que esperábamos tan solo observamos correlación estadísticamente significativa entre la dosis de esteroides y la glucemia basal, el índice HOMA y el colesterol total, sin observar correlación con los parámetros antropométricos clásicos ni con la cantidad de masa grasa ni magra medidas por bioimpedancia. En concordancia con esta observación, tampoco hemos hallado correlación estadísticamente significativa entre el tiempo trasplantado ni el número de rechazos y la masa grasa de nuestros pacientes. Estos resultados confirman de forma incompleta los conocidos efectos metabólicos de estos fármacos [98], [78], [99] , sugiriendo que su efecto diabetogénico directo es más potente que el derivado de su impacto sobre la cantidad de masa grasa de los individuos.

### **Influencia de los inmunosupresores no esteroideos en la cantidad de masa grasa y masa magra medidas por BIS**

Encontramos que la cantidad de masa grasa es significativamente menor en los pacientes que han recibido tratamiento con azatioprina y everolimus, sin diferencias en el resto de tratamientos. No hemos encontrado estudios similares que corroboren o contradigan estos resultados. Si se describe en el estudio de Marcén, que en el seguimiento a dos años tras el trasplante, los pacientes con azatioprina presentaban un descenso del IMC, en oposición a nuestros resultados, aunque sin disponerse en este estudio de análisis corporal por bioimpedancia para comprobar si era a expensas de masa grasa en línea con la menor cantidad de la misma que hemos observado nosotros en los pacientes con azatioprina [170].

Reiteramos como limitación de nuestro trabajo el hecho de que se haya registrado la medicación inmunosupresora como variable categórica SI/NO en cada fármaco, sin registrarse la evolución temporal de los tratamientos ni los cambios de composición corporal tras los mismos por exceder los objetivos de este estudio observacional.

### **Influencia del grado de actividad física subjetiva en la composición corporal medida por BIS**

El hecho de que no se encuentren diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de masa magra entre el grupo que se define como practicante de deporte y el resto, hace sospechar que como se ha mencionado con anterioridad, la valoración subjetiva no es fiable, además de ser limitado el número de pacientes en los que

disponemos de ella. Por ese motivo, tampoco consideramos fiables las diferencias observadas en la cantidad de masa grasa entre los grupos de actividad, y asumimos la falta de empleo de una escala validada de actividad física como una limitación de nuestro trabajo.

### **Repercusión de la cantidad de masa grasa sobre el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes trasplantados renales.**

Aunque no hemos encontrado que la masa grasa constituya un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares, si hemos observado que la cantidad de masa grasa, medida por distintos parámetros de bioimpedancia, guarda correlación estadísticamente significativa con algunos, aunque no todos de los parámetros de riesgo cardiovascular. Así, a mayor exceso de tejido graso y mayor cantidad de grasa en kilos menor es el valor de HDL, aunque esto no se reproduce con el porcentaje corporal de masa grasa. A mayor cantidad de grasa por cualquiera de los parámetros de medida, mayor insulina basal, glucemia, hemoglobina glicada e índice HOMA. Estos datos confirman lo ya demostrado por otros grupos que observan que el síndrome metabólico y el IMC elevado, son factores de riesgo independientes para el desarrollo de diabetes en el postrasplante [199], de la que la elevación de la insulina basal es un predictor, si bien nuestro trabajo ofrece el valor añadido de corroborar esta tendencia con datos de bioimpedancia. Nuestros resultados son similares a los encontrados por el grupo de von During en una cohorte de 167 trasplantados renales, en los que constatan que la única variable asociada de forma independiente con la glucemia basal era el porcentaje de grasa visceral del total de grasa corporal del individuo. En este trabajo, a diferencia del nuestro, el análisis de la distribución de la grasa se realizó por DEXA [200]. Se

precisaría un estudio prospectivo para establecer una relación causal directa entre ganancia de masa grasa y alteraciones del perfil glucémico y lipídico, pues nuestros datos (ausencia de correlación entre dosis de esteroides y masa grasa) y otros disponibles en la literatura que muestran que estas alteraciones también se producen en pacientes sin ganancia de peso en el postrasplante , hacen pensar en mecanismos adicionales implicados más allá de la simple relación causal lineal entre tratamiento esteroideo, obesidad y alteraciones glucémicas y lipídicas [201].

### **5.3.2 Factores asociados y consecuencias del exceso de hidratación**

#### **Asociación entre la función del injerto renal y el tratamiento del mismo con el estado de hidratación**

Como ocurre en la insuficiencia renal crónica, la disfunción del injerto renal se asocia con retención hídrica [23], tal y como se confirma en nuestros resultados, según los cuales existen entre los pacientes con y sin disfunción del injerto renal, diferencias en cuanto a su estado de hidratación, siendo mayor el agua corporal total , intra y extracelular en los primeros. Resultados similares obtuvo el grupo de Coroas aunque con menor tamaño muestral , observando ellos sin embargo mayor cantidad de agua extracelular y menor de intracelular en los grupos de disfunción del injerto frente a normofunción del injerto o controles sanos, sin que hubiera diferencias en el estado de hidratación entre los controles sanos y los pacientes con injerto normofuncionante [34]. Resultados similares obtuvo el grupo de Guentín en el seguimiento prospectivo a 3 meses en el postrasplante precoz de 50 pacientes, en los que observaron una proporción significativamente mayor de pacientes sobrehidratados en el grupo de trasplantados con

FG inferior a 60 ml/min [45]. De hecho, parece ser la función del injerto renal y no el tratamiento inmunosupresor recibido, el principal determinante del estado de hidratación, pues no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el estado de hidratación entre los pacientes que reciben tacrolimus y los que no, ni correlación de la dosis de esteroides recibida y el estado de hidratación.

### **Repercusión cardiovascular de la sobrehidratación en los pacientes trasplantados renales**

De acuerdo con lo observado por otros grupos [184], [185] observamos una correlación positiva estadísticamente significativa entre las cifras de presión arterial sistólica y diastólica y varios parámetros de sobrehidratación, de forma lógica y similar a lo que ha sido ampliamente confirmado en población no trasplantada [202], [203], [23]. Sin embargo en nuestro caso no se observan diferencias significativas en el número de fármacos antihipertensivos que estaban recibiendo los pacientes sobrehidratados y no sobrehidratados, a diferencia de lo que se observa en otros estudios similares publicados [73].

Tampoco hemos encontrado al comparar pacientes sobrehidratados y no sobrehidratados, diferencias en las medias de masa ventricular izquierda ajustada y no ajustada por la altura. Sin embargo, si existe una correlación positiva débil entre agua corporal total, agua extracelular y agua intracelular con la masa ventricular izquierda, que se hace aún más débil pero persiste significativa al ajustar dicha masa ventricular izquierda por la altura del individuo. No hallamos asociación entre la sobrehidratación y

la función sistólica ni diastólica ni entre sobrehidratación y dilatación de cavidades cardíacas. Llama la atención no obstante, el mayor porcentaje de pacientes con disfunción diastólica grado 2, tanto entre los sobrehidratados como en los no sobrehidratados.

A la hora de interpretar todos estos datos ecocardiográficos en nuestro estudio, hemos de tener en cuenta varias limitaciones del mismo. En primer lugar, es limitado el número de pacientes en los que se disponía de un ecocardiograma realizado en el rango de  $\pm 1$  año de la fecha de realización de bioimpedancia, así mismo, al no realizarse ambas determinaciones en un mismo día, es posible que el estado de hidratación de algunos individuos no fuera el mismo el día de realización del ecocardiograma que el día de realización de la BIE. Por otra parte, al tratarse de un estudio observacional sin establecimiento previo de los criterios ecocardiográficos de medida de las variables ecocardiográficas estudiadas, cabe esperar diferencias interobservador, hasta tal punto que no todos los informes ecocardiográficos registraban algunos de los parámetros (ejemplo masa ventricular). Además, no podemos obviar que la situación cardíaca no es solamente reflejo de la situación hemodinámica actual sino también y de forma más importante, del acúmulo de daño sufrido por el miocardio durante la evolución de la insuficiencia renal crónica, a menudo acompañada de hipertensión, y el paso previo por TRS hasta llegar al trasplante. Así, en caso de haberse registrado la modalidad de TRS podría detectarse diferencias en cuanto a alteraciones de la estructura miocárdica entre los pacientes en DP (crónicamente más sobrehidratados por lo general) y los pacientes en modalidad de HD.

No hemos encontrado en la literatura estudios que específicamente evalúen la asociación entre sobrehidratación estimada por bioimpedancia y los distintos parámetros ecocardiográficos en pacientes trasplantados renales , pero si se ha confirmado en numerosos trabajos en población con enfermedad renal crónica avanzada tanto en la etapa prediálisis [204], [205] como en tratamiento con HD [206] , [207] y DP, la asociación entre sobrehidratación y sobrecarga de ventrículo izquierdo.

### **5.3.3 Análisis de eventos**

Cabe destacar como limitación en este apartado que al tratarse de pacientes en seguimiento ambulatorio en consulta de trasplante, existe un sesgo de selección, al obviarse aquellos pacientes que a lo largo del tiempo de desarrollo del estudio han precisado ingresos hospitalarios por alguna de las causas relacionadas con este epígrafe. Tampoco hemos registrado aquellos eventos cardiovasculares o fallecimientos que se han producido en el domicilio, por lo que no disponemos de la confirmación de que el dato de mortalidad y eventos cardiovasculares no esté infraestimado. El escaso número de eventos registrados, limita además el número de covariables que es posible incluir para el ajuste de los modelos multivariantes y con ello confirmar la independencia de las variables y la ausencia de factores de confusión.

#### **5.3.3.1 Eventos cardiovasculares**

Tan solo 28 ( 11,5 %) de nuestros pacientes presentaron algún evento cardiovascular en el tiempo medio de seguimiento de  $1,8 \pm 0,42$  años. En la mitad de los casos dicho evento se correspondía con insuficiencia cardíaca. En un trabajo de tamaño muestral similar al nuestro, en trasplantados renales prevalentes, en el que se evaluaron los



factores de riesgo cardiovascular pretrasplante predictores de eventos tras el mismo, se observó una incidencia de eventos cardiovasculares ligeramente superior, del 15%, siendo en su caso el evento coronario agudo sin elevación de ST, y no la insuficiencia cardiaca, el más frecuente [208]. Cabe destacar sin embargo una extensa cohorte de 6819 receptores de trasplante renal, en la que se estudió a aquellos que habían precisado ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos por insuficiencia respiratoria aguda, siendo el edema pulmonar de origen cardiogénico la segunda causa de la misma, presente en un 24,5% de los casos, solo por detrás de la neumonía [209]. Asimismo, un estudio de cohortes canadiense, revela que la insuficiencia cardiaca congestiva es 3 veces más frecuente en la población trasplantada renal que en la población general [210]. El bajo porcentaje de pacientes sobrehidratados y la buena función del injerto del conjunto de nuestros pacientes podrían explicar nuestros mejores resultados.

Observamos en nuestro análisis univariante que el sexo varón, la hipertensión arterial, la sobrehidratación absoluta, la masa magra y la historia de eventos cardiovasculares previos constituyen factores de riesgo de eventos cardiovasculares. Cabe destacar que a diferencia del tejido graso, el tejido magro presenta una menor resistencia al paso de la corriente eléctrica y por tanto la determinación de masa magra y sobrehidratación están interrelacionadas, perdiendo la masa magra su significación estadística en el análisis multivariante. Así mismo, destaca el hecho de que la dosis acumulada de esteroides aparece como factor protector en este análisis univariante. Esta situación podría estar relacionada con menor masa magra, o bien con mejor función del injerto en los pacientes que han recibido tratamiento esteroideo a mayor dosis o más prolongado, si bien serían necesarios estudios específicos para corroborar esta hipótesis. Cabe también

la posibilidad de estar incurriendo en un sesgo de selección, al ser mayor la dosis acumulada de esteroides en los que llevan un mayor tiempo trasplantados, y tienen por tanto una mayor sobrevida del injerto y más posibilidades de haber sido seleccionados en el muestreo aleatorio. Además, como se comprueba en el análisis de mortalidad, los pacientes con mayor masa grasa presentan protección frente a la misma, por lo que podríamos inferir que sobreviven más aquellos pacientes que tienen mayor masa grasa por haber recibido mayor dosis acumulada de esteroides a lo largo de un mayor tiempo trasplantado. Sin embargo, en nuestra muestra no existe correlación entre el tiempo trasplantado y la dosis acumulada de esteroides ni entre la dosis acumulada de esteroides y la masa grasa. En cualquier caso, la dosis acumulada de esteroides pierde la significación estadística como factor protector de ECV en el análisis multivariante.

Tras ajustar por los factores de riesgo mayores de ECV, (edad, sexo, FG y ECV previos) observamos que conservan la significación estadística como predictores de ECV en nuestro seguimiento la historia de ECV previos, el FG y la sobrehidratación tanto en términos absolutos como ajustada al agua extracelular.

Es destacable el hecho de que la HTA pierde su significación en probable relación con su íntima relación con el FG y los ECV previos, así como con la sobrehidratación. De hecho, estudios similares al nuestro pero con menor tamaño muestral como el llevado a cabo por Chan et al. en 123 pacientes prevalentes trasplantados renales, observan que al igual que ocurre en pacientes en TRS, la hipervolemia (estimada en este trabajo como porcentaje de volumen extracelular ) es un predictor independiente de hipertensión arterial sistólica (  $\beta$  9,8; IC 95% 5,6-7,6;  $p < 0,001$ ), y diastólica (  $\beta$  4,9; IC 95% 3,7-6,2;  $p < 0,001$ ). [184].

El impacto de la sobrecarga hídrica en la aparición de eventos cardiovasculares ha sido bien estudiado en pacientes en hemodiálisis, con estudios mencionados a lo largo del texto así como como el recientemente publicado por Onofriescu et al, que demuestra tras el ajuste por otros factores de riesgo, que el riesgo de eventos cardiovasculares es mayor en los pacientes con un porcentaje de sobrehidratación  $> 15\%$  (RR 2.31; IC 95% 1,56-3,85) [211] . También hay trabajos que estudian la relación entre sobrehidratación y los eventos cardiovasculares en los pacientes en diálisis peritoneal. Uno de los más recientes es el publicado por un grupo chino en 307 pacientes en diálisis peritoneal en los que la sobrehidratación medida en este caso como ratio entre agua extracelular y agua corporal total  $> 0,40$ , suponía un incremento de mortalidad por todas las causas (HR 12,98; IC 95 % 1,06-168,23; p 0,04), aunque no se alcanzaba la significación estadística como factor predictor de eventos cardiovasculares.

Sin embargo, en el caso de pacientes trasplantados renales, no hemos logrado encontrar trabajos que como el nuestro, directamente evalúen el impacto de la sobrehidratación en la aparición de ECV más allá de su contribución a la aparición de HTA como factor de riesgo cardiovascular, y de su contribución al incremento de la rigidez arterial [185]. Este es además el primer trabajo que propone un punto de corte específico para el valor de la sobrehidratación absoluta en este tipo de población, por encima del cual encontramos a los pacientes con mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares. Por ello consideramos que nuestro estudio es relevante para poner de manifiesto la importancia de la detección de la sobrehidratación subclínica en los pacientes trasplantados renales, y evaluar el impacto del control de la misma con tratamiento diurético a bajas dosis bajo control estricto de la función del injerto y de la evolución

del estado de hidratación mediante bioimpedancia, sobre la aparición de eventos cardiovasculares.

### **5.3.3.2 Pérdida del injerto**

Sólo 9 (3,4 %) de los pacientes de la serie precisaron reinicio de tratamiento renal sustitutivo a lo largo del seguimiento, pese a ser la mediana de tiempo trasplantado en el momento de la bioimpedancia, de casi 9,5 años, en contraste con los datos publicados en la literatura americana, con pérdida estimada del 50% de los injertos a 10 años [212], [213]. Sin embargo, la literatura española es más acorde con nuestros resultados, siendo la supervivencia del injerto a 15 años del 37% [214]. En cualquier caso, debemos tener en cuenta a la hora de interpretar nuestros resultados que no hemos recogido, por exceder el objetivo de nuestro trabajo, ningún dato acerca de la procedencia del injerto renal de nuestros pacientes, ni sus características inmunológicas o tratamiento de inducción recibido más allá de la dosis de esteroides.

También a la hora de estudiar como evento la pérdida del injerto renal, observamos que una vez ajustado en el modelo multivariante para edad, TAS, y FG, son el tiempo trasplantado y el menor FG los factores predictores de pérdida del injerto en el seguimiento.

Aunque en los modelos en los que no se incluyen como covariantes la sobrehidratación y la TAS ambas conservan la significación estadística como predictores de pérdida del injerto, las dos la pierden en el modelo de ajuste que incluye a ambas, lo que pone de manifiesto su íntima interrelación y no necesariamente que ambas no tengan una influencia crucial en el riesgo de pérdida del injerto.

A diferencia de la escasez de trabajos que evalúen el impacto de la sobrehidratación sobre los eventos cardiovasculares en los pacientes trasplantados renales, si son varios los trabajos que tanto en pacientes trasplantados renales como en pacientes con disfunción crónica de sus riñones nativos evalúan la interrelación entre sobrehidratación y función renal.

Si bien se llevó a cabo en pacientes con ERC no trasplantados renales, es especialmente destacable un trabajo de cohortes prospectivas en 472 pacientes sometidos a BIE multifrecuencia con el mismo monitor que empleamos en nuestro estudio (BCM de Fresenius Medical Care). En este trabajo observan que además de presentar mayor riesgo de ECV, tras el ajuste por los mismos y por los factores de riesgo cardiovascular, los pacientes en el tercil 2 y 3 de sobrehidratación (puntos de corte 0,6 y 1,6 l ), presentaban un incremento del riesgo de progresión rápida de la insuficiencia renal en el tercil 2 (HR 2,00; IC 95 % 1,07-3,76; p 0,03) , y tanto de progresión rápida (HR 4,68; IC 95% 2,30-9,52; p 0,001) como de alcanzar la ERC terminal con necesidad de inicio de TRS (HR 3,16 ; IC 95% 1,33-7,50; p 0,01) en el tercil 3. Los autores sugieren que, dada la demostrada influencia de la sobrecarga hídrica en la rigidez arterial, la presencia de dicha sobrecarga podría contribuir a la rigidez de los capilares glomerulares y la consecuente glomeruloesclerosis, con incremento de la presión en la arteriola eferente y el consecuente descenso progresivo del filtrado glomerular, que a su vez contribuirá a una mayor retención hidrosalina.

En el caso de pacientes trasplantados renales, la relación entre la sobrehidratación y la función del injerto ha sido evaluada en estudios observacionales ya mencionados como el de Coroas que observa mayor cantidad de agua extracelular y menor de intracelular

en los grupos de disfunción del injerto frente a normofunción del injerto o controles sanos, sin que hubiera diferencias en el estado de hidratación entre los controles sanos y los pacientes con injerto normofuncionante [34], o el del grupo de Guentín que en el seguimiento prospectivo a 3 meses en el postrasplante precoz de 50 pacientes, observará una proporción significativamente mayor de pacientes sobrehidratados en el grupo de trasplantados con FG inferior a 60 ml/min [45]. Si bien el efecto es bidireccional y es complicado establecer si la sobrecarga hídrica es causa o consecuencia de la disfunción del injerto renal, la mayoría de los autores coinciden en poner en relación la sobrecarga hídrica con la presencia de hipertensión arterial y a través de ella de daño sobre el injerto renal y compromiso de la supervivencia del mismo. De hecho, Opelz et al. demostraron en una amplísima cohorte de trasplantados renales (n 29000), que la hipertensión arterial constituía un factor de riesgo independiente de riesgo de pérdida del injerto, lográndose además una disminución de este riesgo mediante el control de las cifras de TAS por debajo de 150 mm de Hg [74]. Por otra parte, tanto el nuestro como otros trabajos disponibles en la literatura, demuestran que los pacientes trasplantados con sobrecarga hídrica medida por bioimpedancia presentan mayores cifras de tensión arterial sistólica y diastólica y en probable relación con ello mayor riesgo de pérdida del injerto [73], aunque como se ha mencionado, no logramos confirmar este hecho en el análisis multivariante. Sería interesante la realización en esta misma cohorte de pacientes, bioimpedancias seriadas que estamos ya realizando con controles analíticos paralelos para evaluar la relación temporal entre aparición de sobrecarga hídrica y deterioro de la función del injerto y así poder establecer una relación causal más fidedigna.

### **5.3.3.3 Mortalidad**

La mortalidad en nuestro estudio es del 3,1% (8 fallecidos), siendo la infecciosa la causa más frecuente. Los datos del registro inglés también revelan que la etiología infecciosa es la causa principal de muerte en trasplantados renales pero tan solo en el primer año [215], siendo la muerte de origen cardiovascular la principal causa de muerte global, del mismo modo que revelan datos americanos en los que a largo plazo se observa que la muerte cardiovascular responde del 31% de muertes con injerto funcionante [216]

Es llamativo el hecho de que la sobrehidratación no presenta en nuestra muestra impacto sobre la mortalidad pese a su influencia en los eventos cardiovasculares. No se dispone en la literatura de estudios específicos en trasplante renal que evalúen el impacto de la sobrehidratación en la mortalidad por lo que no es posible establecer comparaciones. Sin embargo, también cabe destacar que el índice de tejido graso aparece como factor protector de mortalidad tanto en el análisis univariante como tras ajustar por edad y ECV en el seguimiento (No es posible incluir más covariables en el modelo debido al escaso número de eventos encontrados).

Resultados similares aunque sin incluir datos de bioimpedancia, fueron publicados por el grupo de Kovesdy, que encontró en una cohorte de 931 trasplantados renales, menor mortalidad en los grupos de mayor IMC, y sin embargo, una mayor mortalidad asociada al mayor índice de conicidad. Pusieron este hecho, también observado en población en diálisis, en relación con mayor masa magra en los pacientes con mayor IMC y por ende mejor estado nutricional, hecho que no hemos podido corroborar en nuestro trabajo en

el que no encontramos influencia de la masa magra en mortalidad ni en el análisis univariante ni en el multivariante. Tampoco en nuestro caso hemos encontrado influencia del perímetro abdominal medido como índice de conicidad en la mortalidad de nuestra población a diferencia de lo que observaba este grupo. Sin embargo, cabe destacar como limitación de nuestro trabajo que la medida del perímetro abdominal no estaba disponible en la totalidad de la muestra. En cualquier caso, los resultados que obtiene este grupo, y sugieren también trabajos similares, hacen pensar que el incremento de grasa abdominal es el que tiene un impacto negativo por el influjo de ácidos grasos y citoquinas desde los adipocitos del omento hacia el hígado a través de la circulación portal, con el consecuente incremento en la síntesis de VLDL y apolipoproteína B, así como incremento de la resistencia a la insulina. Sin embargo, el IMC y el ITG medido por bioimpedancia, incluyen en su valor la grasa no visceral además de la visceral, y se ha visto que pacientes con exceso de grasa exclusivamente subcutánea (por ejemplo afectados de lipomatosis) , presentan mínima acumulación de grasa en el hígado y mínima cantidad de grasa visceral, con un estatus metabólico inalterado a pesar de presentar obesidad definida por el IMC [217]. Este hecho sugiere que los adipocitos no viscerales limitan el depósito de grasa a nivel visceral donde sí tiene efectos deletéreos, y así se demostró mediante DEXA en 623 individuos sanos sin diabetes conocida [97]. En nuestro estudio, el hecho de que el efecto protector del ITG no se reproduzca en el IMC ni en el tejido magro, hace pensar que puede estar mediado en lugar de por una mejor situación nutricional, por una mayor grasa no visceral, si bien serían necesarios estudios por DEXA para corroborar esta hipótesis.



De forma similar a lo planteado en relación con la función del injerto, la realización de bioimpedancias seriadas con registro de las variaciones de masa magra y masa grasa, podría esclarecer si la reducción de ésta última tiene un impacto real sobre la mortalidad o es un mero marcador de cambios metabólicos asociados a una situación de mayor vulnerabilidad general del individuo por ejemplo derivada de un estado inflamatorio mantenido, ya sea de origen infeccioso (la principal causa de muerte en nuestra muestra), o inmunológico (asociado a rechazo crónico del injerto, dada la influencia del tiempo trasplantado en la mortalidad ).

## **Capítulo 6.**

# **CONCLUSIONES**

## **Capítulo 6. CONCLUSIONES**

1. La población trasplantada renal tiene mayor cantidad de tejido graso que la población general, existiendo buena correlación entre la cantidad de masa grasa medida por bioimpedancia, el IMC y el IC.
2. En la población estudiada ni cantidad de masa grasa medida por bioimpedancia ni el IMC se asocian con la aparición de eventos cardiovasculares y/o pérdida del injerto renal durante el seguimiento.
3. La mayor cantidad de masa grasa medida por bioimpedancia en trasplantados renales se asocia a alteraciones del perfil glucémico y menores cifras de colesterol HDL, pero no a la elevación de otros importantes factores de riesgo cardiovascular como las cifras tensionales, LDL ó triglicéridos, lo que podría explicar su ausencia de asociación definitiva con morbilidad cardiovascular en esta cohorte.
4. Cuanto mayor es la dosis de esteroides acumulada, mayores son la glucemia e insulinas basales y el índice HOMA y por tanto la posibilidad de desarrollo de diabetes postrasplante, sin que esta esté mediada por incremento de la cantidad de masa grasa, sobre la que no parece influir la dosis de esteroides recibida, ni el tratamiento con anticalcineurínicos ni micofenolato.
5. Al estudiar la masa grasa por bioimpedancia se observa una aparente asociación entre el tratamiento con everolimus ó azatioprina y la menor

- cantidad de la misma. Serían necesarios estudios comparativos para corroborar estos resultados.
6. Los pacientes con disfunción del injerto renal e historia de eventos cardiovasculares previos presentan una mayor sobrehidratación.
  7. El tipo de tratamiento inmunosupresor no parece influir en el estado de hidratación de los pacientes trasplantados renales.
  8. El volumen de agua corporal total se correlaciona positivamente con la masa ventricular izquierda, pero no demostramos su impacto concluyente en la aparición de HVI. No existe correlación entre la FEVI y la cantidad de agua extracelular e intracelular de los individuos, ni tampoco con la aparición de disfunción sistólica ni diastólica, ni a dilatación de las cavidades cardíacas.
  9. A diferencia de lo que observamos en cuanto a los resultados de masa grasa obtenidos por bioimpedancia, la detección mediante la misma de sobrehidratación a menudo no clínicamente evidente, si puede alertar sobre el mayor riesgo de aparición de eventos cardiovasculares, siendo necesarios estudios apareados para confirmar este resultado, que en nuestra serie no tiene repercusión sobre mortalidad.
  10. El índice de tejido graso estimado por bioimpedancia constituye un factor protector de mortalidad en pacientes trasplantados renales, sin que este efecto se observe para el IMC ni para el tejido magro, por lo que podría traducir un efecto derivado de una mayor proporción de grasa no visceral en la cohorte estudiada.

11. La principal utilidad del empleo de bioimpedancia en los pacientes trasplantados renales radica en la detección de las situaciones de sobrecarga hídrica para prevenir el riesgo cardiovascular optimizando el tratamiento diurético con control objetivo del estado de hidratación y de este modo menor riesgo de deterioro de la función del injerto. Serían necesarios ensayos clínicos aleatorizados para confirmar esta posibilidad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Kottgen A, Levey AS, Levin A: Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158-169.
- 2 Nefrología SED: Informe del registro español de enfermos renales. : SEN 2014. Barcelona, 2014,
- 3 Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, Gorriz JL, Navarro JF, Martin de Francisco AL: [sen-semfyc consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2008;28:273-282.
- 4 Foley RN, Collins AJ: The usrds: What you need to know about what it can and can't tell us about esrd. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:845-851.
- 5 Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F, Group ES: Prevalence of chronic renal disease in spain: Results of the epirce study. *Nefrologia* 2010;30:78-86.
- 6 Gonzalez-Espinoza L, Ortiz A: 2012 era-edta registry annual report: Cautious optimism on outcomes, concern about persistent inequalities and data black-outs. *Clin Kidney J* 2015;8:243-247.
- 7 Matevossian E, Kern H, Huser N, Doll D, Snopok Y, Nahrig J, Altomonte J, Sinicina I, Friess H, Thorban S: Surgeon yurii voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: In memoriam at the 75th anniversary of the first human kidney transplantation. *Transpl Int* 2009;22:1132-1139.
- 8 Stefoni S, Campieri C, Donati G, Orlandi V: The history of clinical renal transplant. *J Nephrol* 2004;17:475-478.

- 9     Schatzki S: The first kidney transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:190.
- 10    Tobin GR, Breidenbach WC, 3rd, Ildstad ST, Marvin MM, Buell JF, Ravindra KV: The history of human composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc* 2009;41:466-471.
- 11    Perez Albacete M: [chronological evolution of the renal transplant in Spain]. *Actas Urol Esp* 2006;30:735-748.
- 12    Parra J, Torres JA, Alvarez F, Ribas J, Albert C, Oliva H: Cumulative production of drug-irradiation chimera as a method of inducing tolerance for homotransplantation of kidney. *Ann N Y Acad Sci* 1962;99:781-786.
- 13    Martinez-Pineiro JA: [renal transplantation between homozygotic twins]. *Rev Clin Esp* 1961;82:83-92.
- 14    Gil-Vernet JM, Gil-Vernet A, Caralps A, Carretero P, Talbot-Wright R, Andreu J, Campos JA: Orthotopic renal transplant and results in 139 consecutive cases. *J Urol* 1989;142:248-252.
- 15    Brenner BMT, I. Maarten W.: Brenner & rector's the kidney, ed 9th. 2009.
- 16    Aukland K, Reed RK: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993;73:1-78.
- 17    Ebah LM, Wiig H, Dawidowska I, O'Toole C, Summers A, Nikam M, Jayanti A, Coupes B, Brenchley P, Mitra S: Subcutaneous interstitial pressure and volume characteristics in renal impairment associated with edema. *Kidney Int* 2013;84:980-988.
- 18    Zhang JD, Liu BC: Angiotensin ii, a missing node in new pathogenic glomerulotubular feedback loop. *Med Hypotheses* 2011;77:595-597.

- 19 Ito S, Abe K: Tubuloglomerular feedback. *Jpn Heart J* 1996;37:153-163.
- 20 Cao Z, Cooper ME: Role of angiotensin ii in tubulointerstitial injury. *Semin Nephrol* 2001;21:554-562.
- 21 Nakagawa T, Kang DH, Ohashi R, Suga S, Herrera-Acosta J, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ: Tubulointerstitial disease: Role of ischemia and microvascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:233-241.
- 22 Avendaño LH: *Nefrología clínica* 2009.
- 23 Verdalles U, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Panizo N, Arroyo D, Luno J: Utility of bioimpedance spectroscopy (bis) in the management of refractory hypertension in patients with chronic kidney disease (ckd). *Nephrol Dial Transplant* 2012;27 Suppl 4:iv31-35.
- 24 Klemmer PJ, Bomback AS: Extracellular volume and aldosterone interaction in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2009;27:92-98.
- 25 Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:174-180.
- 26 Sato A, Saruta T: Aldosterone-induced organ damage: Plasma aldosterone level and inappropriate salt status. *Hypertens Res* 2004;27:303-310.
- 27 Abad S, Sotomayor G, Vega A, Perez de Jose A, Verdalles U, Jofre R, Lopez-Gomez JM: The phase angle of the electrical impedance is a predictor of long-term survival in dialysis patients. *Nefrologia* 2011;31:670-676.
- 28 Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D: The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1574-1579.



- 29 Kohagura K, Higashiuesato Y, Ishiki T, Yoshi S, Ohya Y, Iseki K, Takishita S: Plasma aldosterone in hypertensive patients on chronic hemodialysis: Distribution, determinants and impact on survival. *Hypertens Res* 2006;29:597-604.
- 30 Kramer BK, Ress KM, Ulshofer TM, Risler T: The renin-angiotensin-aldosterone system during haemodialysis with acetate or bicarbonate at different dialysate sodium concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:531-536.
- 31 Coroas A, Oliveira J, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M, Almeida M: Sequential body composition analysis by bioimpedance early post-kidney transplantation. *Transpl Int* 2005;18:541-547.
- 32 Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-1730.
- 33 Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B: Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004;4:1662-1668.
- 34 Coroas A, de Oliveira JG, Sampaio S, Borges C, Tavares I, Pestana M, de Almeida MD: Bioimpedance analysis highlights changes in body composition at the early stages of impairment of kidney transplant function. *J Ren Nutr* 2004;14:157-163.
- 35 Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH: Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol* 2012;25:269-275.
- 36 Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N: The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1459-1462.

- 37 Lai L, Chen J, Hao CM, Lin S, Gu Y: Aldosterone promotes fibronectin production through a smad2-dependent tgf-beta1 pathway in mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348:70-75.
- 38 Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, Ramires FJ: Local angiotensin ii and transforming growth factor-beta1 in renal fibrosis of rats. *Hypertension* 2000;35:1078-1084.
- 39 Eddy AA: Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F209-220.
- 40 Patni H, Mathew JT, Luan L, Franki N, Chander PN, Singhal PC: Aldosterone promotes proximal tubular cell apoptosis: Role of oxidative stress. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1065-1071.
- 41 Lang F, Ritz E, Voelkl J, Alesutan I: Vascular calcification--is aldosterone a culprit? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1080-1084.
- 42 Del Vecchio L, Procaccio M, Vigano S, Cusi D: Mechanisms of disease: The role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:42-49.
- 43 Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GF: Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: A network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047-2056.
- 44 Ding W, Cheung WW, Mak RH: Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children. *World J Nephrol* 2015;4:223-229.

- 45 Gueutin V, Ficheux M, Chatelet V, Lecouf A, Henri P, Hurault de Ligny B, Ryckelynck JP, Lobbedez T: Hydration status of patients with end-stage renal disease after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:E656-663.
- 46 London GM: Alterations of arterial function in end-stage renal disease. *Nephron* 2000;84:111-118.
- 47 Griffin KA, Picken MM, Churchill M, Churchill P, Bidani AK: Functional and structural correlates of glomerulosclerosis after renal mass reduction in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:497-506.
- 48 Lin YP, Yu WC, Hsu TL, Ding PY, Yang WC, Chen CH: The extracellular fluid-to-intracellular fluid volume ratio is associated with large-artery structure and function in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:990-999.
- 49 London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438.
- 50 Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-992.
- 51 Ryan TD, Rothstein EC, Aban I, Tallaj JA, Husain A, Lucchesi PA, Dell'Italia LJ: Left ventricular eccentric remodeling and matrix loss are mediated by bradykinin and precede cardiomyocyte elongation in rats with volume overload. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:811-821.
- 52 Paoletti E, Bellino D, Gallina AM, Amidone M, Cassottana P, Cannella G: Is left ventricular hypertrophy a powerful predictor of progression to dialysis in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:670-677.

- 53 Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, Pasticci F, Kaufman JM, Buoncristiani U: Short daily hemodialysis: Blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:371-376.
- 54 Zamboli P, De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Crivaro M, Tassinario S, Bellizzi V, Conte G: Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1575-1583.
- 55 Liu YW, Su CT, Huang YY, Yang CS, Huang JW, Yang MT, Chen JH, Tsai WC: Left ventricular systolic strain in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011;33:84-90.
- 56 Chen SC, Su HM, Hung CC, Chang JM, Liu WC, Tsai JC, Lin MY, Hwang SJ, Chen HC: Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2750-2758.
- 57 Ronco C: Cardiorenal syndromes: Definition and classification. *Contrib Nephrol* 2010;164:33-38.
- 58 Ludewig B, Zinkernagel RM, Hengartner H: Arterial inflammation and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:154-159.
- 59 Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, van der Sande FM, Wodzig WK, Konings CJ, Leunissen KM, van Dieijen-Visser MP, Kooman JP: Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:243-248.

- 60 Vicente-Martinez M, Martinez-Ramirez L, Munoz R, Avila M, Ventura MD, Rodriguez E, Amato D, Paniagua R: Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* 2004;35:220-224.
- 61 Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Struijk DG, Gladziwa U, Hoorntje SJ, van der Wall Bake AW, van der Sande FM, Leunissen KM: Fluid status in capd patients is related to peritoneal transport and residual renal function: Evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:797-803.
- 62 Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD: Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-1842.
- 63 Tsai YC, Tsai JC, Chen SC, Chiu YW, Hwang SJ, Hung CC, Chen TH, Kuo MC, Chen HC: Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced ckd: A prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014;63:68-75.
- 64 Vega A, Quiroga B, Abad S, Ruiz C, Lopez-Gomez JM: Study on overhydration in dialysis patients and its association with inflammation. *Nefrologia* 2014;34:579-583.
- 65 Bistrian BR: Interaction between nutrition and inflammation in end-stage renal disease. *Blood Purif* 2000;18:333-336.
- 66 Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Hinojosa-Heredia H, Mendez-Duran A, Cueto-Manzano A, Cisneros A, Ramos A, Madonia-Juseino C, Belio-Caro F, Garcia-Contreras F, Trinidad-Ramos P, Vazquez R, Ilabaca B, Alcantara G, Amato D: Nt-probnp, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in esrd patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:551-557.

- 67 Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, Lui SF, Sanderson JE: A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:639-647.
- 68 Wang AY, Lam CW, Wang M, Woo J, Chan IH, Lui SF, Sanderson JE, Li PK: Circulating soluble vascular cell adhesion molecule 1: Relationships with residual renal function, cardiac hypertrophy, and outcome of peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:715-729.
- 69 Huang WH, Chen KH, Hsu CW, Chen YC, Hung CC, Huang JY, Lin JL, Yang CW: Residual renal function - one of the factors associated with arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. Insight from a retrospective study in 146 peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2008;26:133-137.
- 70 Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, Group NS: The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: An analysis of the netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis (necosad )-2. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1293-1302.
- 71 Wong HS, Boey LM, Morad Z: Body composition by bioelectrical impedance analysis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2004;36:2186-2187.
- 72 Han SS, Hwang JH, Oh YJ, Cha RH, Ahn C, Kim YS: Change in body compositions of asian recipients after kidney transplantation. *J Korean Med Sci* 2012;27:1182-1187.
- 73 Saxena A, Sharma RK: Hypertension in post-renal transplant patients: Pilot study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:22-28.

- 74 Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant S: Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5:2725-2731.
- 75 Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative transplant study. *Kidney Int* 1998;53:217-222.
- 76 Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- 77 Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel iii). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- 78 Wissing KM, Pipeleers L: Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: Prevention and treatment. *Transplant Rev (Orlando)* 2014;28:37-46.
- 79 Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, Hortal L, Fernandez A, Garcia JJ, Velazquez S, Hernandez D, Salido E, Torres A: Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:134-142.
- 80 de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, van der Heide JJ, Ploeg RJ, The HT, de Jong PE, Gans RO: Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 2004;4:1675-1683.

- 81 Kuk JL, Janiszewski PM, Ross R: Body mass index and hip and thigh circumferences are negatively associated with visceral adipose tissue after control for waist circumference. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1540-1544.
- 82 Glanton CW, Hypolite IO, Hshieh PB, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC: Factors associated with improved short term survival in obese end stage renal disease patients. *Ann Epidemiol* 2003;13:136-143.
- 83 Johansen KL, Kutner NG, Young B, Chertow GM: Association of body size with health status in patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:543-549.
- 84 Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD: Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006;83:202-210.
- 85 Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, Roys EC, Wolfe RA: Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1061-1066.
- 86 Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones CA, Port FK: Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 2000;35:80-88.
- 87 Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M: Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2366-2372.
- 88 Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: Paradoxical association between body mass index and mortality in men with ckd not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:581-591.



- 89 Dervaux N, Wubuli M, Megnien JL, Chironi G, Simon A: Comparative associations of adiposity measures with cardiometabolic risk burden in asymptomatic subjects. *Atherosclerosis* 2008;201:413-417.
- 90 Faria FR, Faria ER, Cecon RS, Barbosa Junior DA, Franceschini Sdo C, Peluzio Mdo C, Ribeiro AQ, Lira PI, Cecon PR, Priore SE: Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents. *Int J Endocrinol* 2013;2013:501638.
- 91 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Jr., Razak F, Sharma AM, Anand SS, Investigators IS: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-1649.
- 92 Guallar-Castillon P, Balboa-Castillo T, Lopez-Garcia E, Leon-Munoz LM, Gutierrez-Fisac JL, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F: Bmi, waist circumference, and mortality according to health status in the older adult population of spain. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2232-2238.
- 93 Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C, Group CW: Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1265-1272.
- 94 Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Mucsi I: Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:2644-2651.
- 95 Haslam DW, James WP: Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.

- 96 Lemieux I: Energy partitioning in gluteal-femoral fat: Does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:795-797.
- 97 Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Yudkin JS, Heine RJ, Nijpels G, Seidell JC, Hoorn s: Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: The hoorn study. *Diabetes Care* 2004;27:372-377.
- 98 van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M: Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: Towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009;39:81-93.
- 99 Knight SR, Morris PJ: Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010;89:1-14.
- 100 Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A: Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008;8:1384-1392.
- 101 Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD, Morrisett JD: Effect of sirolimus on the metabolism of apob100- containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 2001;72:1244-1250.
- 102 Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF: Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor

substrates 1 and 2 and akt activation: A crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2236-2244.

103 Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, Berthault MF, Magnan C, Cerasi E, Kaiser N, Leibowitz G: Mtor inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:945-957.

104 Roland M, Gatault P, Doute C, Buchler M, Al-Najjar A, Barbet C, Chatelet V, Marliere JF, Nivet H, Lebranchu Y, Halimi JM: Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int* 2008;21:523-530.

105 Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS: Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411-1418.

106 Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyo JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF, Study EL-S: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-2575.

107 Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF, Blom HJ, Sweep FC, Demacker PN, Hilbrands LB: Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1880-1888.

108 Miller LW: Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002;2:807-818.

- 109 Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyo J, Neumayer HH, Lang P, Larsen CP, Mancilla-Urrea E, Pestana JM, Block A, Duan T, Glicklich A, Gujrathi S, Vincenti F: Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (benefit and benefit-ext studies). *Transplantation* 2011;91:976-983.
- 110 Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, Winslow MM, Neilson JR, Crabtree GR, Kim SK: Calcineurin/nfat signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 2006;443:345-349.
- 111 Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Nakamura K, Ogawa T, Atumaru C, Hirano Y, Ohara K, Ohtsuka K, Shimomura K, et al.: Transcriptional inhibition of insulin by fk506 and possible involvement of fk506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 1995;59:1606-1613.
- 112 van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, van Hooff JP: Relation between steroid dose, body composition and physical activity in renal transplant patients. *Transplantation* 2000;69:1591-1598.
- 113 Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, de Greef MH, Gans RO, van der Heide JJ, Navis G, Bakker SJ: Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:898-905.
- 114 Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, Tomlanovich SL, Ascher NL: A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation* 2002;74:42-48.

- 115 Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Paul SM, Dodd M, Tomlanovich SL, Ascher NL: Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:362-369.
- 116 Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-414.
- 117 Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB: Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066-3072.
- 118 Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769-1778.
- 119 Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV, Strong Heart S: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: The strong heart study. *Diabetes Care* 2003;26:861-867.
- 120 Kunimura A, Amano T, Uetani T, Harada K, Yoshida T, Suzuki A, Shimbo Y, Kitagawa K, Harada K, Kato B, Kato M, Takashima H, Ando H, Matsubara T, Ishii H, Murohara T: Prognostic impact of concurrence of metabolic syndrome and chronic kidney disease in patients undergoing coronary intervention: Involvement of coronary plaque composition. *J Cardiol* 2013;61:189-195.

- 121 Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD: Metabolic syndrome and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:2364-2373.
- 122 Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in u.S. Adults. Ann Intern Med 2004;140:167-174.
- 123 Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP: Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: Nhanes iii. Am J Hypertens 2003;16:952-958.
- 124 DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ: The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 1975;55:845-855.
- 125 Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L: Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. Diabetes 1981;30:219-225.
- 126 Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L: Renal manifestations in the metabolic syndrome. J Am Soc Nephrol 2006;17:S81-85.
- 127 Wang S, Denichilo M, Brubaker C, Hirschberg R: Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. Kidney Int 2001;60:96-105.
- 128 Resnick HE, Valsania P, Halter JB, Lin X: Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. J Epidemiol Community Health 2000;54:596-602.

- 129 Wisse BE: The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-2800.
- 130 Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN, Stahl RA: Leptin stimulates proliferation and tgf-beta expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glomerulosclerosis [seecomments]. *Kidney Int* 1999;56:860-872.
- 131 Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN: Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-11.
- 132 Han DC, Isono M, Chen S, Casaretto A, Hong SW, Wolf G, Ziyadeh FN: Leptin stimulates type i collagen production in db/db mesangial cells: Glucose uptake and tgf-beta type ii receptor expression. *Kidney Int* 2001;59:1315-1323.
- 133 Moreno-Manzano V, Ishikawa Y, Lucio-Cazana J, Kitamura M: Selective involvement of superoxide anion, but not downstream compounds hydrogen peroxide and peroxynitrite, in tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis of rat mesangial cells. *J Biol Chem* 2000;275:12684-12691.
- 134 Wahba IM, Mak RH: Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:550-562.
- 135 Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R: Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454.
- 136 Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, Esteve A, Perez N, Alastrue A, Ariza A: Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008;73:947-955.

- 137 Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM: One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005;5:2922-2928.
- 138 Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JI, Mallat MJ, Borm G, Weimar W, Hoitsma AJ, de Fijter JW: Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: A 20-year follow-up. *Transplantation* 2011;91:869-874.
- 139 Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S, Streja E, Krishnan M, Kalantar-Zadeh K: Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int* 2011;80:218-224.
- 140 Ojo AO: Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-611.
- 141 Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D: Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1577-1581.
- 142 Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Kasiske BL, Investigators P: Clinical diagnosis of metabolic syndrome: Predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transpl Int* 2012;25:748-757.
- 143 Caravaca F, Martinez del Viejo C, Villa J, Martinez Gallardo R, Ferreira F: Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31:537-544.
- 144 Wasserman K, Stringer WW, Casaburi R, Zhang YY: Mechanism of the exercise hyperkalemia: An alternate hypothesis. *J Appl Physiol* (1985) 1997;83:631-643.



- 145 Lopez-Gomez JM: Evolution and applications of bioimpedance in managing chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31:630-634.
- 146 Vine SM, Painter PL, Kuskowski MA, Earthman CP: Bioimpedance spectroscopy for the estimation of fat-free mass in end-stage renal disease. *Eur J Clin Nutr Metab* 2011;6:e1-e6.
- 147 Boneva-Asiova Z, Boyanov MA: Body composition analysis by leg-to-leg bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in non-obese and obese individuals. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1012-1018.
- 148 Sanchez-Iglesias A, Fernandez-Lucas M, Teruel JL: The electrical basis of bioimpedance. *Nefrologia* 2012;32:133-135.
- 149 Kotanko P, Levin NW, Zhu F: Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:808-812.
- 150 Cole RH: Dielectrics in physical chemistry. *Annu Rev Phys Chem* 1989;40:1-29.
- 151 Jaffrin MY, Morel H: Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (bis) and bioimpedance analysis (bia) methods. *Med Eng Phys* 2008;30:1257-1269.
- 152 Cooper BA, Aslani A, Ryan M, Zhu FY, Ibels LS, Allen BJ, Pollock CA: Comparing different methods of assessing body composition in end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000;58:408-416.
- 153 Piccoli A, Pillon L, Dumler F: Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the united states: Standard reference intervals as bivariate z scores. *Nutrition* 2002;18:153-167.

- 154 O'Sullivan AJ, Lawson JA, Chan M, Kelly JJ: Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:369-375.
- 155 Dumler F, Kilates C: Prospective nutritional surveillance using bioelectrical impedance in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2005;15:148-151.
- 156 Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, De Nicola L, Minutolo R, Marra M, Guida B, Cianciaruso B, Conte G, Di Iorio BR: Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1481-1487.
- 157 Yuste C, Abad S, Vega A, Barraca D, Bucalo L, Perez-de Jose A, Lopez-Gomez JM: Assessment of nutritional status in haemodialysis patients. *Nefrologia* 2013;33:243-249.
- 158 Vega A, Ruiz C, Abad S, Quiroga B, Velazquez K, Yuste C, Aragoncillo I, Lopez Gomez JM: Body composition affects the response to erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease in dialysis. *Ren Fail* 2014;36:1073-1077.
- 159 Levin NW, Zhu F, Seibert E, Ronco C, Kuhlmann MK: Use of segmental multifrequency bioimpedance spectroscopy in hemodialysis. *Contrib Nephrol* 2005;149:162-167.
- 160 Kaysen GA, Zhu F, Sarkar S, Heymsfield SB, Wong J, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Levin NW: Estimation of total-body and limb muscle mass in hemodialysis patients by using multifrequency bioimpedance spectroscopy. *Am J Clin Nutr* 2005;82:988-995.
- 161 Arroyo D, Panizo N, Abad S, Vega A, Rincon A, de Jose AP, Lopez-Gomez JM: Intraperitoneal fluid overestimates hydration status assessment by bioimpedance spectroscopy. *Perit Dial Int* 2015;35:85-89.

- 162 Crepaldi C, Soni S, Chionh CY, Wabel P, Cruz DN, Ronco C: Application of body composition monitoring to peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2009;163:1-6.
- 163 Habedank D, Kung T, Karhausen T, von Haehling S, Doehner W, Schefold JC, Hasper D, Reinke S, Anker SD, Reinke P: Exercise capacity and body composition in living-donor renal transplant recipients over time. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3854-3860.
- 164 Souza GC, Costa C, Scalco R, Goncalves LF, Manfro RC: Serum leptin, insulin resistance, and body fat after renal transplantation. *J Ren Nutr* 2008;18:479-488.
- 165 Tatal E, Sezer S, Uyar ME, Bal Z, Demirci BG, Acar FN: Evaluation of nutritional status in renal transplant recipients in accordance with changes in graft function. *Transplant Proc* 2013;45:1418-1422.
- 166 Mahajan R: Joint national committee 8 report: How it differ from jnc 7. *Int J Appl Basic Med Res* 2014;4:61-62.
- 167 Sezer S, Ozdemir FN, Afsar B, Colak T, Kizay U, Haberal M: Subjective global assessment is a useful method to detect malnutrition in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2006;38:517-520.
- 168 Degi AA, Kis E, Kerti A, Cseprekal O, Szabo AJ, Reusz GS: Prevalence of obesity and metabolic changes after kidney transplantation: Hungarian pediatric cohort study. *Transplant Proc* 2014;46:2160-2163.
- 169 Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Crespo J, Saval N, Grinyo JM, Grupo de Estudio O: Clinical approach to kidney disease in kidney recipients in Spain. *Nefrologia* 2015;35:256-263.

- 170 Marcen R, Fernandez A, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rodriguez N, Martins J, Burgos FJ, Ortuno J: High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. *Transplant Proc* 2007;39:2205-2207.
- 171 Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JT, Cope E, Gipson D, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Jacobsen SS, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Leichtman AB, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, O'Hare AM, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Rao P, Rhee CM, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, Eggers PW, Agodoa LY, Abbott KC: Us renal data system 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the united states. *Am J Kidney Dis* 2015;65:A7.
- 172 Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, Mehrotra A, Mitsnefes MM, Sica DA, Taler SJ: Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1248-1260.
- 173 Shu KH, Wu MJ, Chen CH, Cheng CH, Yu TM, Chuang YW, Huang ST, Tsai SF, Lo YC, Weng SC, Wen MC, Ho HC: Short-term prospective study of metabolic syndrome in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2014;46:540-542.
- 174 Sipahioglu MH, Unal A, Yazgac H, Tunca O, Arikan T, Kocyigit I, Tokgoz B, Oymak O: Relationships between metabolic syndrome, microalbuminuria, and c-reactive protein in turkish kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2015;47:1408-1412.

- 175 Nedbalkova M, Svojanovsky J, Trnavsky K, Kuman M, Jarkovsky J, Karpisek M, Soucek M: [metabolic syndrome after kidney transplantation]. *Vnitr Lek* 2014;60:196-204.
- 176 van den Ham EC, Kooman JP, Schols AM, Nieman FH, Does JD, Franssen FM, Akkermans MA, Janssen PP, van Hooff JP: Similarities in skeletal muscle strength and exercise capacity between renal transplant and hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2005;5:1957-1965.
- 177 Merville P: Combating chronic renal allograft dysfunction : Optimal immunosuppressive regimens. *Drugs* 2005;65:615-631.
- 178 Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G: Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: Focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008;22:1-15.
- 179 Wiseman AC: Immunosuppressive medications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015
- 180 Montagnino G, Sandrini S, Iorio B, Schena FP, Carmellini M, Rigotti P, Cossu M, Altieri P, Salvadori M, Stefoni S, Corbetta G, Ponticelli C: A randomized exploratory trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and low-dose cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:707-714.
- 181 Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C: Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005632.
- 182 Jezior D, Krajewska M, Madziarska K, Kurc-Darak B, Janczak D, Patrzalek D, Boryslawski K, Klinger M: Posttransplant overweight and obesity: Myth or reality? *Transplant Proc* 2007;39:2772-2775.

- 183 Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, Taborsky P, Tetta C, Velasco N, Vlasak J, Zaluska W, Wizemann V: Towards improved cardiovascular management: The necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2965-2971.
- 184 Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Inston N, Moore S, Kaur O, Phillips AC, Borrows R: Hypervolemia and blood pressure in prevalent kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014;98:320-327.
- 185 Sezer S, Gurlek Demirci B, Guliyev O, Sayin CB, Colak T, Ozdemir Acar FN, Haberal M: Graft function and arterial stiffness: Can bioimpedance analysis be useful in renal transplant recipients? *Transplant Proc* 2015;47:1182-1185.
- 186 Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Lord SW, Baines LA, Craig JC, Webster AC: Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients: A systematic review of test accuracy studies. *Am J Kidney Dis* 2011;57:476-487.
- 187 Wang LW, Masson P, Turner RM, Lord SW, Baines LA, Craig JC, Webster AC: Prognostic value of cardiac tests in potential kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplantation* 2015;99:731-745.
- 188 Gu H, Akhtar M, Shah A, Mallick A, Ostermann M, Chambers J: Echocardiography predicts major adverse cardiovascular events after renal transplantation. *Nephron Clin Pract* 2014;126:75-80.
- 189 Dounousi E, Mitsis M, Naka KK, Pappas C, Lakkas L, Harisis C, Pappas K, Koutlas V, Tzalavra I, Spanos G, Michalis LK, Siamopoulos KC: Differences in cardiac

structure assessed by echocardiography between renal transplant recipients and chronic kidney disease patients. *Transplant Proc* 2014;46:3194-3198.

190 du Cailar G, Oudot C, Fesler P, Mimran A, Bonnet B, Pernin V, Ribstein J, Mourad G: Left ventricular mass changes after renal transplantation: Influence of dietary sodium and change in serum uric acid. *Transplantation* 2014;98:202-207.

191 Salari A, Monfared A, Fahim SH, Khosravi M, Lebadi M, Mokhtari G, Pourreza F, Shakiba M: The survey of diastolic function changes in end-stage renal disease patients before and 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:3007-3012.

192 Gonzalez Monte E, Mora MT, Polanco N, Morales E, Gutierrez E, Molina M, Sevillano A, Hernandez E, Praga M, Andres A: Impact of left ventricular dysfunction on renal transplant survival: Study of paired kidneys from the same donor. *Transplant Proc* 2015;47:70-72.

193 Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Vallone C, Boscutti G, Mioni R, Risaliti A, Baccarani U, Adani GL, Sainz M, Lorenzin D, Bresadola F, Mioni G: Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplant Proc* 2005;37:2485-2487.

194 Patel RK, Mark PB, Johnston N, McGregor E, Dargie HJ, Jardine AG: Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: A magnetic resonance study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1807-1811.

195 Tokodai K, Amada N, Haga I, Takayama T, Nakamura A, Kashiwadata T: Insulin resistance as a risk factor for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:537-539.

- 196 El Haggan W, Vendrely B, Chauveau P, Barthe N, Castaing F, Berger F, de Precigout V, Potaux L, Aparicio M: Early evolution of nutritional status and body composition after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;40:629-637.
- 197 Pereira PF, Serrano HM, Carvalho GQ, Ribeiro SM, Peluzio Mdo C, Franceschini Sdo C, Priore SE: [measurements of location of body fat distribution: An assessment of colinearity with body mass, adiposity and stature in female adolescents]. *Rev Paul Pediatr* 2015;33:63-71.
- 198 Tonding SF, Silva FM, Antonio JP, Azevedo MJ, Canani LH, Almeida JC: Adiposity markers and risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr J* 2014;13:124.
- 199 Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS, Teal V, Huan Y, Doria C, Bloom RD, Rosas SE: Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2010;90:861-866.
- 200 von During ME, Jenssen T, Bollerslev J, Asberg A, Godang K, Eide IA, Dahle DO, Hartmann A: Visceral fat is better related to impaired glucose metabolism than body mass index after kidney transplantation. *Transpl Int* 2015
- 201 Harada H, Nakamura M, Hotta K, Iwami D, Seki T, Togashi M, Hirano T, Miyazaki C: Percentages of water, muscle, and bone decrease and lipid increases in early period after successful kidney transplantation: A body composition analysis. *Transplant Proc* 2012;44:672-675.
- 202 Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K: Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: A cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:545-551.



- 203 Kuhlmann MK, Zhu F, Seibert E, Levin NW: Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: New methods and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:543-549.
- 204 Magden K, Hur E, Yildiz G, Kose SB, Bicak S, Yildirim I, Sayin MR, Duman S: The effects of strict salt control on blood pressure and cardiac condition in end-stage renal disease: Prospective-study. *Ren Fail* 2013;35:1344-1347.
- 205 Essig M, Escoubet B, de Zuttere D, Blanchet F, Arnoult F, Dupuis E, Michel C, Mignon F, Mentre F, Clerici C, Vrtovsni F: Cardiovascular remodelling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:239-248.
- 206 Hur E, Yildiz G, Budak Kose S, Kokturk F, Musayev O, Gungor O, Magden K, Yildirim I, Duman S, Ok E: Bioimpedance and echocardiography used interchangeably in volume comparison of dialysis patients. *Hippokratia* 2012;16:329-334.
- 207 Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G, Pasticci F, Ciao G, Cicconi B, Ricciardi D, Santirosi PV, Buoncristiani E, Timio F, Valente F, Buoncristiani U: Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2332-2338.
- 208 Delville M, Sabbah L, Girard D, Elie C, Manceau S, Piketty M, Martinez F, Mejean A, Legendre C, Sberro-Soussan R: Prevalence and predictors of early cardiovascular events after kidney transplantation: Evaluation of pre-transplant cardiovascular work-up. *PLoS One* 2015;10:e0131237.
- 209 Canet E, Osman D, Lambert J, Guitton C, Heng AE, Argaud L, Klouche K, Mourad G, Legendre C, Timsit JF, Rondeau E, Hourmant M, Durrbach A, Glotz D,

Souweine B, Schlemmer B, Azoulay E: Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: A multicenter study. *Crit Care* 2011;15:R91.

210 Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J: Congestive heart failure in renal transplant recipients: Risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1084-1090.

211 Onofriescu M, Siriopol D, Voroneanu L, Hogas S, Nistor I, Apetrii M, Florea L, Veisa G, Mititiuc I, Kanbay M, Sascau R, Covic A: Overhydration, cardiac function and survival in hemodialysis patients. *PLoS One* 2015;10:e0135691.

212 Cecka JM: The optn/unos renal transplant registry. *Clin Transpl* 2005;1-16.

213 Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU: Long-term renal allograft survival in the united states: A critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11:450-462.

214 Gomez EG, Hernandez JP, Lopez FJ, Garcia JR, Montemayor VG, Curado FA, Vallejo ML, Lopez JC, Cabello MD, Aljama P, Tapia MJ: Long-term allograft survival after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013;45:3599-3602.

215 Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A: Death within the first year after kidney transplantation--an observational cohort study. *Transpl Int* 2014;27:262-270.

216 Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, Johansen K, Kasiske BL, Kutner N, Liu J, St Peter W, Guo H, Hu Y, Kats A, Li S, Li S, Maloney J, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Thompson B, Weinhandl E, Xiong H, Yusuf A, Zaun D, Arko C, Chen SC, Daniels F, Ebben J, Frazier E, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Berrini D, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L: Us renal data system 2013 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2014;63:A7.

217 Haap M, Siewecke C, Thamer C, Machann J, Schick F, Haring HU, Szeimies RM, Stumvoll M: Multiple symmetric lipomatosis: A paradigm of metabolically innocent obesity? Diabetes Care 2004;27:794-795.